

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-40646

(43)公開日 平成9年(1997)2月10日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/40			C 0 7 D 211/40	
A 6 1 K 31/44	AAK		A 6 1 K 31/44	AAK
	AEN			AEN
31/445	AAE		31/445	AAE
	AAM			AAM
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 50 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平7-191880

(22)出願日 平成7年(1995)7月27日

(71)出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72)発明者 藤井 光夫

茨城県筑波郡伊奈町勘兵衛新田33-58

(72)発明者 林辺 敏

茨城県牛久市柏田町3613-679 サンハイ  
ツ201

(72)発明者 塚本 紳一

茨城県つくば市小野川4-14

(74)代理人 弁理士 渡邊 一平 (外2名)

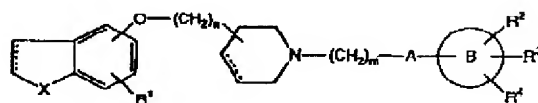
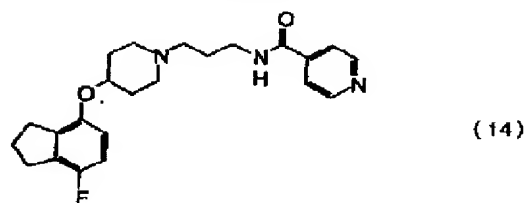
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンゼン縮合環誘導体又はその塩

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 抗うつ活性及び抗不安活性を有する化合物。  
選択的に5-HTの再取り込みを阻害し、かつ、選択的に5-HT<sub>2</sub>受容体に対しても拮抗作用を有する。

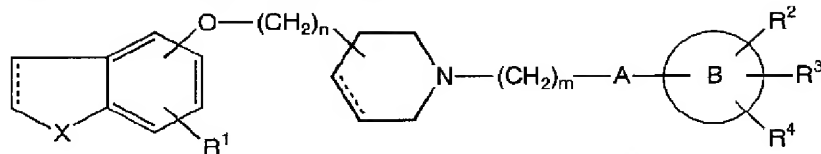
【解決手段】 式(14)の化合物で代表される式  
(1)のベンゼン縮合環誘導体又はその塩。



(1)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で示されるベンゼン縮



(ただし、式中の記号は以下の意味を示す。

R<sup>1</sup>: 水素原子又はハロゲン原子X: CH<sub>2</sub>、O又はNR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>: 水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基

## 【化2】

-----: 単結合又は2重結合

n: 0、1又は2

m: 1~6の整数

A: 結合、-NR<sup>6</sup>CO-、-CONR<sup>6</sup>-、-NR<sup>6</sup>-、-OCO-、-OCH<sub>2</sub>-又は-O-R<sup>6</sup>: 水素原子又は低級アルキル基

B環: アリール環、

4乃至8員シクロアルキル環、

酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有する4乃至8員ヘテロ環、

酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有する4乃至8員ヘテロ環と、

アリール環とが縮合した2環系若しくは3環系ヘテロ環、又は、

酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有する4乃至8員ヘテロ環と、

1若しくは2個の窒素原子を有する4乃至8員ヘテロ環とが縮合した2環系ヘテロ環

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>: 同一又は異なって、水素原子、オキソ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子又は置換基を有してもよいアリール環、シアノ基、ニトロ基、アラルキル基

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗うつ活性及び抗不安活性を有するベンゼン縮合環誘導体又はその塩に関する。

## 【0002】

【従来の技術】最近、抗うつ作用にセロトニン(以下、5-HTという。)が関与していることが報告され[新脳のレセプター、小川紀雄編著、世界保健通信社(1991等)]、5-HT再取り込み阻害又は5-HT受容体との作用についての研究がなされている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】抗うつ剤としてはアミ

合環誘導体又はその塩。

## 【化1】

## (I)

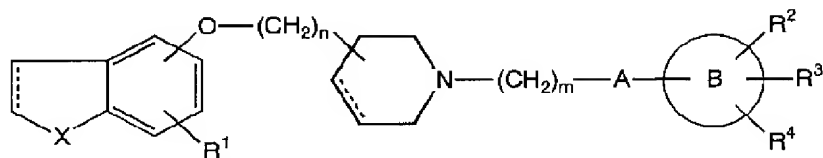
トリプチリン等の三環系化合物が広く臨床に使用されている。しかし、アミトリプチリンも5-HT再取り込み阻害又は5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有するものの、5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用以外にノルアドレナリン再取り込み阻害作用及び抗コリン作用を有し、非選択的作用も示すため、心血管系への副作用(例えば心悸亢進等)、口渇又は尿閉等の副作用を引き起こす原因になっていると考えられている。【0004】従って、選択的に5-HT再取り込み阻害又は選択的に5-HT<sub>2</sub>受容体に作用するものは、副作用の少ない薬剤であることが示唆される。選択的に5-HT再取り込み阻害をする薬剤として例えばフルオキセチンが臨床に用いられているが、その治療過程において不安惹起や不眠等の作用を有することが報告されている[Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Oradell, NJ(1990)]。【0005】選択的な5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する薬剤として例えばミアンセリンは、抗うつ薬として知られている。さらに、近年の種々の研究[Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics., 488-504(1990), Psychopathology, 22 [suppl 1] 22-36(1989), J. Clin. Psychiatry, 52, 34-38(1991), Psychopharmacol. Bull., 26, 168-171.(1990), Br. J. Pharmacol., 100, 793-799(1990)]では選択的に5-HT再取り込み阻害作用かつ選択的に5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を併用する化合物が期待されている。【0006】5-HT再取り込み阻害作用及び5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用を共に有する薬剤として例えばトラゾドンが挙げられる。しかしながら、トラゾドンの5-HT再取り込み阻害作用は非常に弱く、その抗うつ作用及び抗不安作用は5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用に基づくものであるとの報告があり[Marek G.J. et al., Psychopharmacology, 109, 2-11(1992)]、またトラゾドンは上記両作用を示す他にα<sub>1</sub>受容体親和性を有するためこれに基づく副作用が生じる。

【0007】また、モルホリン誘導体が、WO94/18182号公報に記載されている。しかし、モルホリン誘導体は、アリール環、シクロアルキル環又はヘテロ環を有しない。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、極めて選択的に5-HTの再取り込みを阻害し、かつ、選択的に5-HT

HT<sub>2</sub>受容体に対しても拮抗作用を有する化合物を提供することを目的とする。本発明は、アリール環、シクロアルキル環又はヘテロ環がアルキレン基等を介して、ピペリジン環又はテトラヒドロピリジン環に結合している点に構造上の特徴を有する。



【0011】(ただし、式中の記号は以下の意味を示す。

【0012】R<sup>1</sup>：水素原子又はハロゲン原子

X：CH<sub>2</sub>、O又はNR<sup>5</sup>

R<sup>5</sup>：水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基

【0013】

【化4】

-----：単結合又は2重結合

【0014】n：0、1又は2

m：1～6の整数

A：結合、-NR<sup>6</sup>CO-、-CONR<sup>6</sup>-、-NR<sup>6</sup>-

-、-OCO-、-OCH<sub>2</sub>-又は-O-

R<sup>6</sup>：水素原子又は低級アルキル基

B環：アリール環、4乃至8員シクロアルキル環、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有する4乃至8員ヘテロ環、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有する4乃至8員ヘテロ環と、アリー

【0009】即ち、本発明は、下記一般式(I)で示されるベンゼン縮合環誘導体又はその塩に関する。

【0010】

【化3】

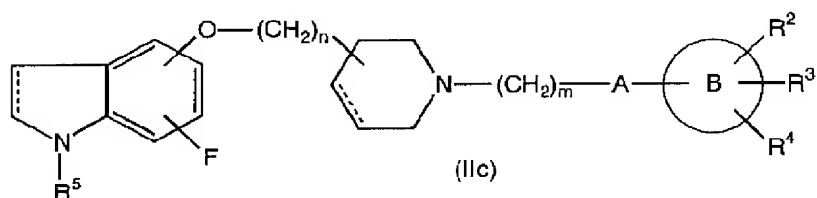
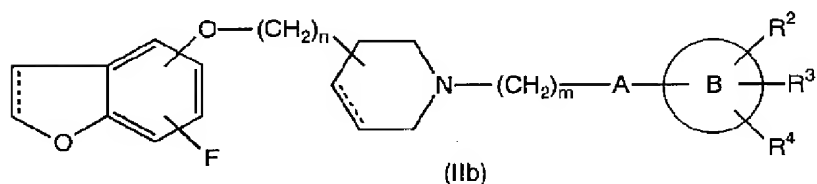
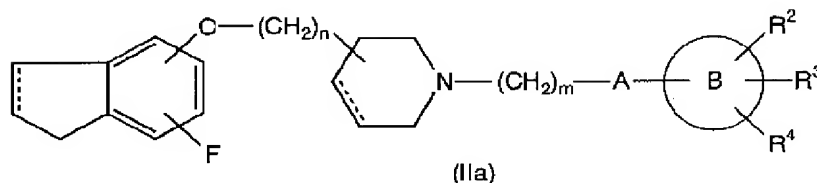
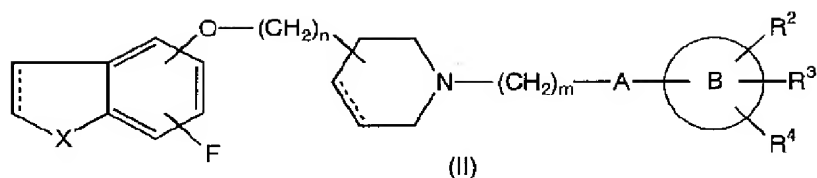
(I)  
ル環とが縮合した2環系若しくは3環系ヘテロ環、又は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有する4乃至8員ヘテロ環と、1若しくは2個の窒素原子を有する4乃至8員ヘテロ環とが縮合した2環系ヘテロ環

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>：同一又は異なって、水素原子、オキソ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子又は置換基を有してもよいアリール環、シアノ基、ニトロ基、アラルキル基nは0又は1が好ましい。mは1～4の整数が好ましく、2又は3が更に好ましい。R<sup>1</sup>のハロゲン原子はフッ素原子が好ましい。

【0015】R<sup>1</sup>がフッ素原子のときには、本発明化合物は、下記一般式(II)で示される。そして、一般式(II)で示される本発明化合物は、置換基Xに応じて、下記一般式(IIa)、(IIb)及び(IIc)で示される化合物を包含する。

【0016】

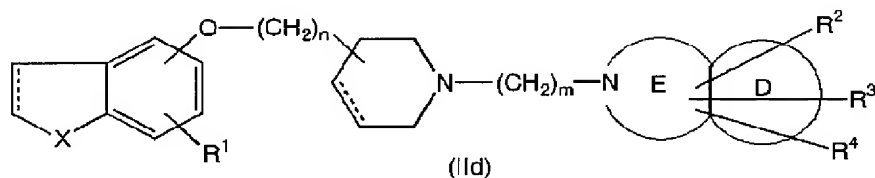
【化5】



【0017】また、下記一般式(II d)で示されるベンゼン縮合環誘導体又はその塩は好ましい。

【0018】

【化6】



【0019】(ただし、式中の記号は以下の意味を示す。

【0020】R<sup>1</sup>：水素原子又はフッ素原子

X：CH<sub>2</sub>、O又はNR<sup>5</sup>

R<sup>5</sup>：水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基

【0021】

【化7】

-----：単結合又は2重結合

【0022】n：0又は1

m：1～4の整数

D環：アリール環又は1若しくは2個の窒素原子を有する5若しくは6員ヘテロ環

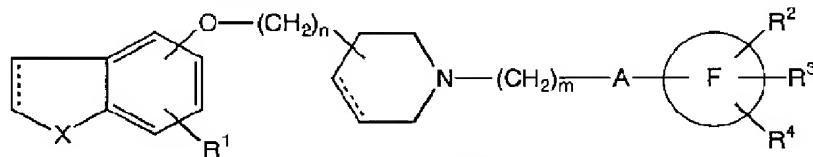
E環：少なくとも1個の窒素原子を有する5又は6員ヘテロ環。ただし、E環は更に酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を有していてもよい。

【0023】D環及びE環は縮合して2環系若しくは3環系ヘテロ環を形成する。D環及びE環はペリ縮合してもよい。

【0024】R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>：同一又は異なって、水素原子、オキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子又は置換基を有してもよいアリール環。ただし、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>は、D環の水素原子を置換してもよいし、E環の水素原子を置換してもよい。D環として

は、ベンゼン環、ナフタレン環又はピリミジン環が好ましい。

【0025】下記一般式(I I e)で示されるベンゼン



(IIe)

【0027】(ただし、式中の記号は以下の意味を示す。

【0028】 $R^1$  : 水素原子又はフッ素原子

$X$  :  $CH_2$ 、 $O$ 又は $NR^5$

$R^5$  : 水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基

【0029】

【化9】

----- : 単結合又は2重結合

【0030】 $n$  : 0又は1

$m$  : 1~4の整数

$A$  : 結合、 $-NR^6$ 、 $CO-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OCH_2-$ 又は $-O-$

F環 : 飽和又は不飽和の4~8員の単環。F環は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有していてもよい。

【0031】 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  : 同一又は異なって、水素原子、オキソ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子又は置換基を有してもよいアリール環F環は5又は6員環であることが好ましい。

【0032】

【発明の実施の形態】以下、上記一般式(I)について詳述する。本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝上の炭素鎖を意味する。従って、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 又は $R^5$ の低級アルキル基とは、同一又は異なって、炭素数1~6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロ

ピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、特に好ましいのはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等であり、メチル基が更に好ましい。

【0026】

【化8】

【0033】 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ の低級アルコキシ基とは、炭素数1~6個の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられる。メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が特に好ましく、メトキシ基が更に好ましい。

【0034】 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ の「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基を意味する。具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基で置換されたモノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基等

炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基のうち相異なるアルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノ基が挙げられる。

【0035】 $R^5$ の「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、1,2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられるが、メトキシカルボニル基が特に好ましい。

【0036】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。 $R^1$ としては、水素原子又はフッ素原子が好ましい。一方、 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ の「ハロゲン原子」としては、塩素原子又は臭素原子が好ましい。

【0037】 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ がオキシ基の場合において、オキシ基がB環の炭素原子に結合するときには、カルボニル基となる。あるいは、オキシ基がB環の窒素原子又は硫黄原子に結合してもよい。オキシ原子が硫黄原子に結合するときには、1個のオキシ原子が硫黄原子に結合してもよいし、2個のオキシ原子が硫黄原子に結合してもよい。

【0038】 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ のアリール基は置換基を有していてもよく、この置換基としては、水酸基、オキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等が挙げられる。

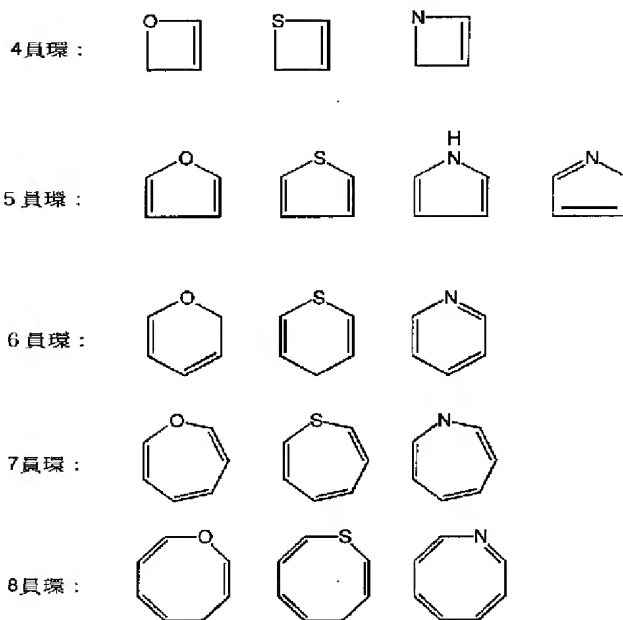
【0039】B環は、アリール環、シクロアルキル環又はヘテロ環である。「アリール環」は、芳香族炭化水素環基を意味するが、炭素数6乃至14個のアリール環が好ましい。具体的には、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基が好ましく、更に好ましくはフェニル基又はナフチル基である。

【0040】「4乃至8員のシクロアルキル環」としては、例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等が挙げられる。D環の「アリール環」及び「4乃至8員のシクロアルキル環」も同様である。

【0041】B環の「酸素原子、窒素原子及び硫黄原子」から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有する4乃至8員ヘテロ環」としては、例えば、下記化10乃至化13に示される基が挙げられる。この4乃至8員ヘテロ環は、5又は6員ヘテロ環であることが好ましい。化10及び化11は、1個のヘテロ原子を有する4乃至8員ヘテロ環を例示する。化12及び化13は、2個のヘテロ原子を有する4乃至8員ヘテロ環を例示する。F環は、化10～化13に列記する基を包含する。

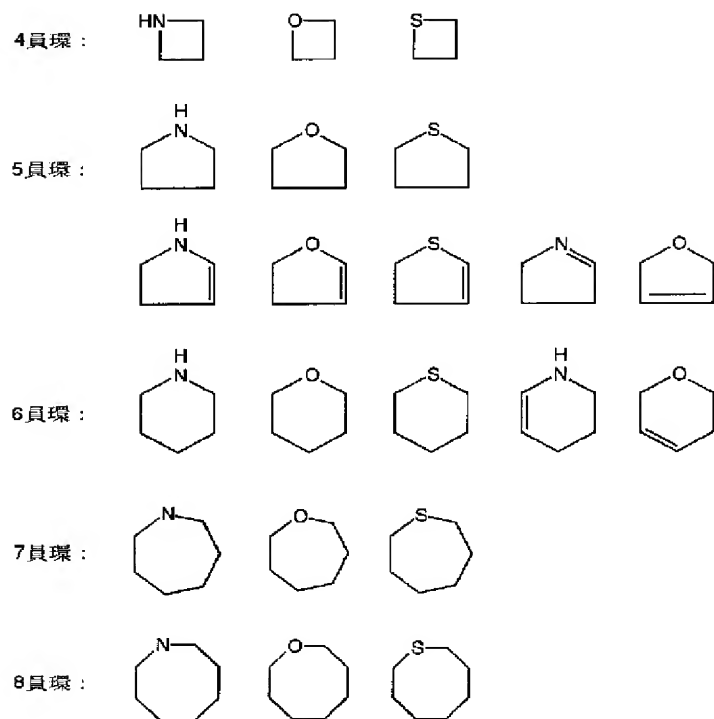
【0042】

【化10】



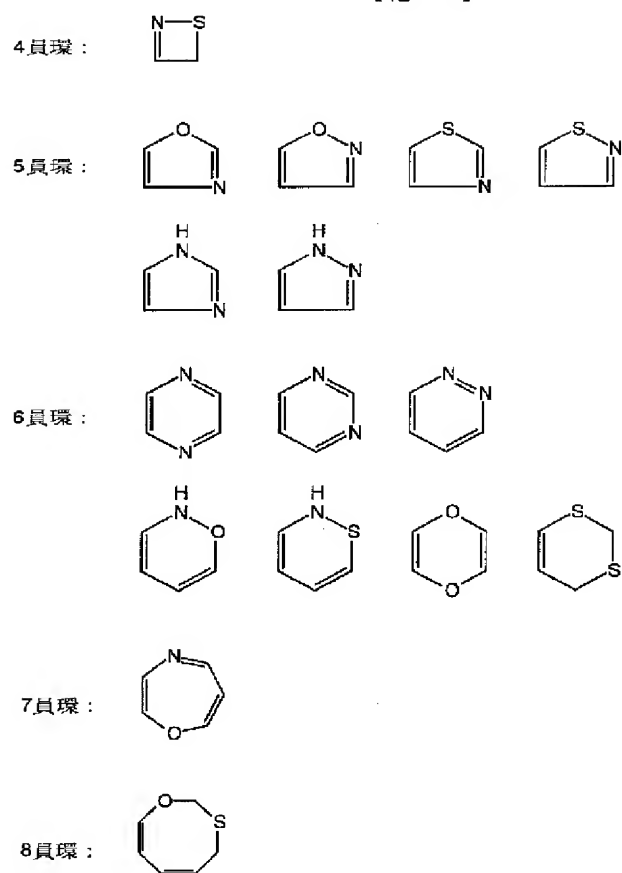
【0043】

【化11】



【0044】

【化12】



【0045】

【化13】

4員環：

5 展 覽：

**6員環：**

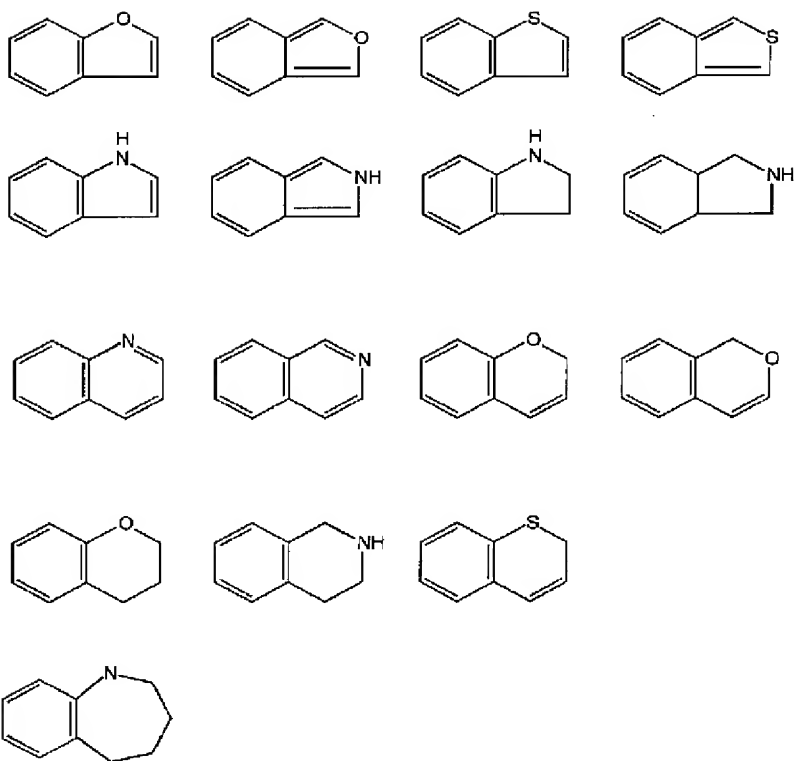
口原子を有する。化15では、アリール環と縮合するヘテロ環は、2個のヘテロ原子を有する。

【0047】これに対して、化16は、3環系ヘテロ環を例示する。1個のヘテロ環と1個の2環系アリール環とが縮合した場合、2個のヘテロ環と1個の単環系アリール環とが縮合した場合及び1個のヘテロ環と2個の単環系アリール環とが縮合した場合がある。ヘテロ環とアリール環とはペリ縮合してもよい。

【0048】

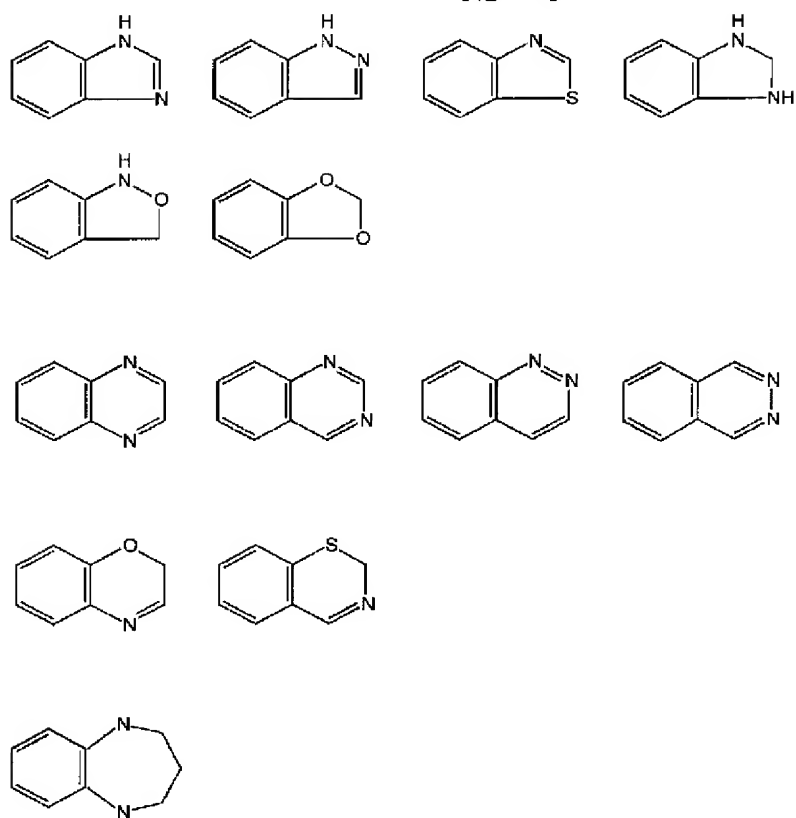
【化14】





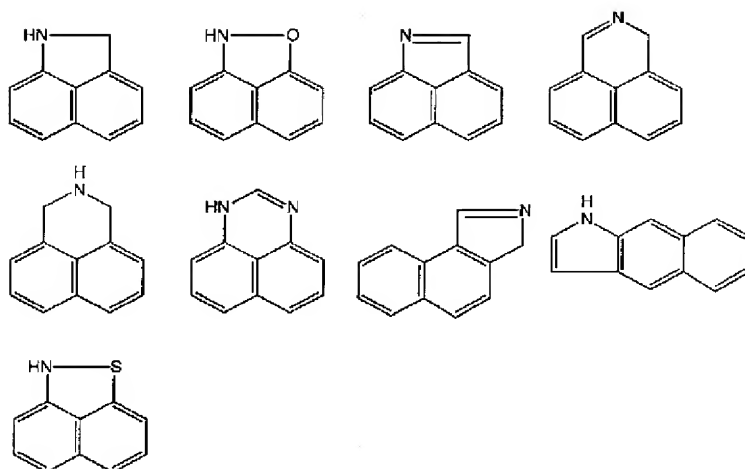
【0049】

【化15】



【0050】

【化16】



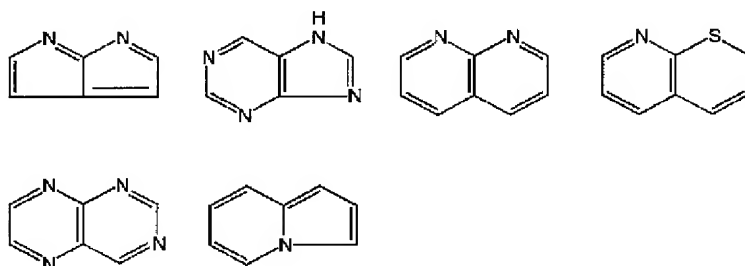
【0051】なお、化14～16において、B環は、ヘテロ環の環原子でAに結合してもよいし、アリール環の環原子でAに結合してもよい。また、B環は、炭素原子でAに結合してもよいし、ヘテロ原子でAに結合してもよい。

【0052】「酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を有する4乃至8

員ヘテロ環と、1若しくは2個の窒素原子を有する4乃至8員ヘテロ環とが縮合した2環系ヘテロ環」としては、下記式で示される基が挙げられる。インドリジニル基のように、2個の環が共有する原子が、窒素原子を包含していてもよい。

【0053】

【化17】

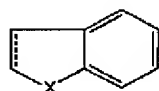


【0054】なお、化17において、B環は炭素原子でAに結合してもよいし、ヘテロ原子でAに結合してもよい。

【0055】本発明化合物(I)において、化18に示されるベンゼン縮合環では、ベンゼン環又は5員環でアルキレンオキシ基又はR<sup>1</sup>が結合していてもよい。ベンゼン縮合環のベンゼン環でアルキレンオキシ基又はR<sup>1</sup>と結合していることが好ましい。ベンゼン縮合環の4位又は7位の炭素原子がアルキレンオキシ基又はR<sup>1</sup>と結合していることが更に好ましい。

【0056】

【化18】



【0057】本発明化合物(I)において、ペペリジン環又はテトラヒドロピリジン環の3位、4位又は5位の炭素がオキシアルキレン基に結合していることが好ましい。

【0058】本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。かかる塩としては、具体的には塩酸、臭

化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。好ましくは、塩酸塩、シュウ酸塩、及びフマル酸塩である。

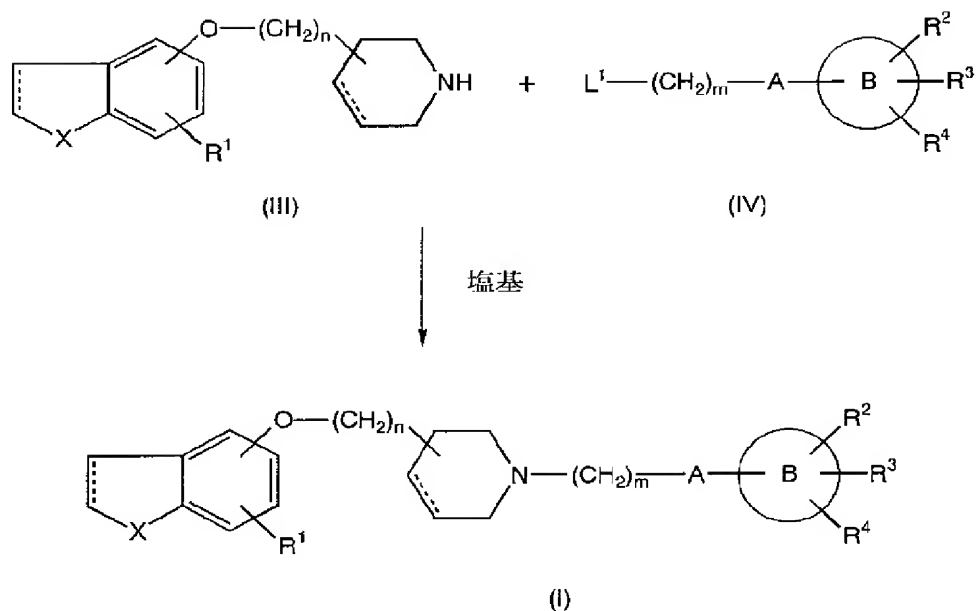
【0059】一般式(I)で示される化合物は、不斉炭素原子を有する場合があるため、光学異性体が存在する場合がある。本発明化合物は、これらの光学異性体、それらの混合物、ラセミ体を包含する。さらに、本発明には、本発明化合物(I)の水和物、各種の溶媒和物や結晶多形の物質も含まれる。

【0060】(製造法) 本発明化合物は、その基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製法を示す。

【0061】(第1製法)

【0062】

【化19】



【0063】(式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、m、n、A及びB環は、前記の意味を有する。L<sup>1</sup>は、トシル基、メシル基、トリフルオロメシル基、ハロゲン原子等の脱離基である。)

本発明化合物(I)は、環状アミン(III)と、アルキルトシレート、アルキルメシレート又はアルキルハライド(IV)とを塩基存在下、反応させることにより製造することができる。

【0064】塩基としては、炭酸カリウム等の弱酸と強塩基とからなる塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトン、エーテル等の本反応に関与しない有

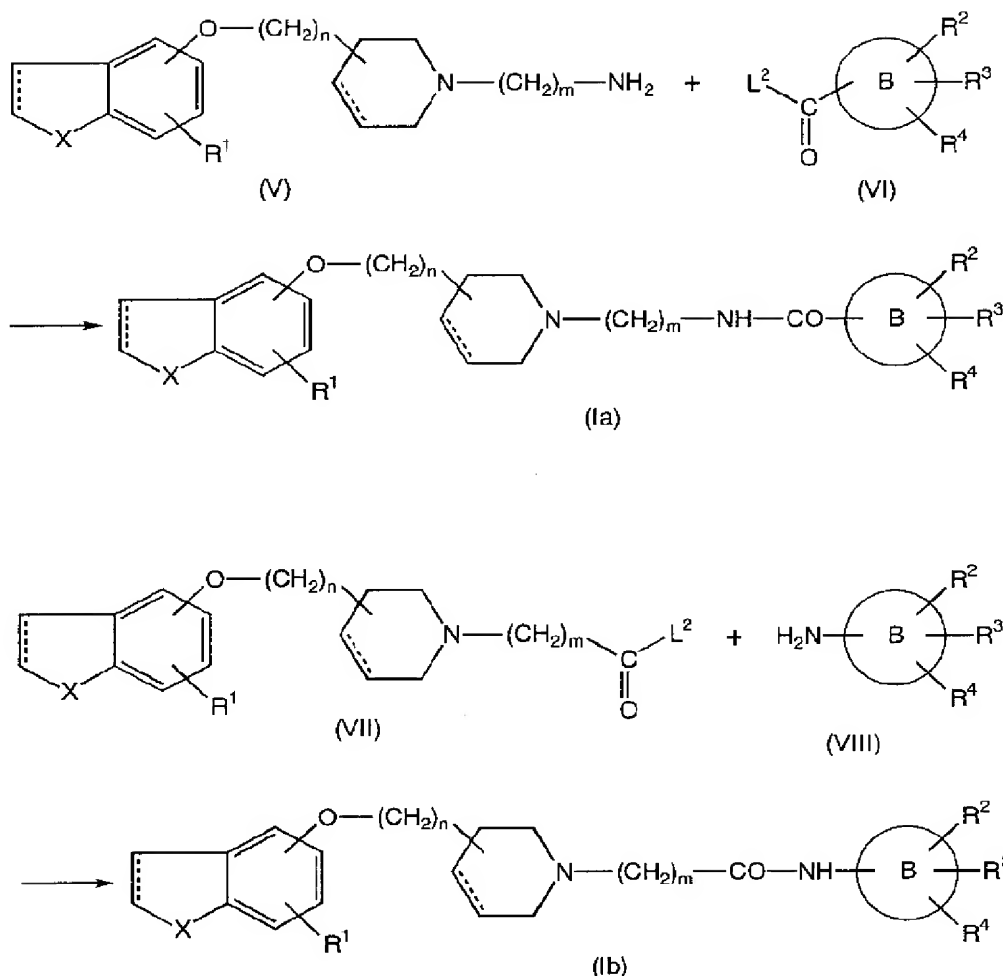
機溶媒を用いることができる。

【0065】また、本発明化合物(I)は、環状アミン(III)と化合物(IV)に対応するアルデヒドとについて、還元的アミノ化により得ることができる。このときには、酸性条件下、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤で又はパラジウム等の還元触媒と共に水素ガスで還元することができる。

【0066】(第2製法)

【0067】

【化20】



【0068】(式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、m、n 及びB環は、前記の意味を有する。L<sup>2</sup>は、ハロゲン原子、水酸基等の脱離基である。)

本発明化合物(Ia)は、一般式(V)で示されるアミンと、一般式(VI)で示されるカルボン酸若しくはその反応性誘導体又はそれらの塩とを反応させることにより製造できる。同様にして、本発明化合物(Ib)は、一般式(VII)で示されるアミンと、一般式(VIII)で示されるカルボン酸若しくはその反応性誘導体又はそれらの塩とを反応させることにより製造できる。

【0069】ここで、カルボン酸の反応性誘導体としては、低級アルキルエステル、活性エステル、酸無水物、酸ハライド、酸アジド等が挙げられる。活性エステルとしては、p-ニトロフェニルエステル、2, 4, 5-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、シアノメチルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドエステル、N-ヒドロキシピペリジンエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステル、2-ヒドロキシ-4, 5-ジクロロフェニルエステル、2-ヒドロキシピリジンエステ

ル、2-ピリジルチオールエステル、1-ベンズトリアゾリルエステル等が挙げられる。

【0070】酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルのようなクロロ炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸ベンジルのようなクロロ炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸フェニルのようなクロロ炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物等が挙げられる。

【0071】一般式(VI)又は(VII)の化合物を用いる場合には、縮合剤の存在下に反応させることができ、縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン等が挙げられる。縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンズトリアゾール、3-ヒドロキシ-4

ーオキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド等を添加して反応させてもよい。

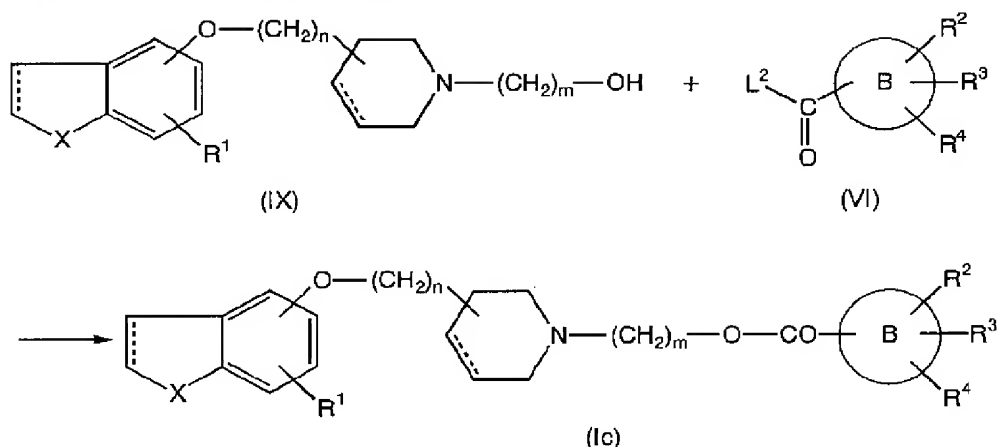
【0072】一般式(VI)若しくは(VII)の化合物又はその反応性誘導体と一般式(V)又は(VIII)の化合物との反応は、溶媒中又は無溶媒下で行われる。溶媒はベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。溶媒は原料

化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基としては重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基が挙げられる。ただし、一般式(V)又は(VIII)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類により異なるが、通常は冷却下乃至加熱還流下である。

【0073】(第3製法)

【0074】

【化21】



【0075】(式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、m、n、B環及びL<sup>2</sup>は、前記の意味を有する。) 本反応は、エステル化反応である。一般式(IX)で示される化合物とその反応対応量の一般式(VI)で示される化合物とを不活性溶媒中室温下乃至加温下撹拌することにより行われる。

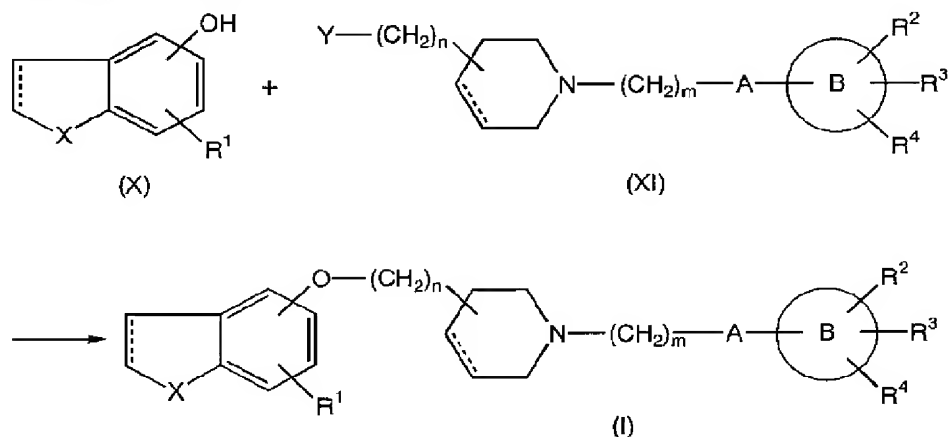
【0076】不活性溶媒は前記のものを用いることがで

きる。本反応を促進させるために、塩基(例えばナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン等の3級アミン、ピリジン等)等を添加するのが好ましい。

【0077】(第4製法)

【0078】

【化22】



【0079】(式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、m、n、A及びB環は、前記の意味を有する。Yは、ハロゲン原子、メシロキシ基、トシルオキシ基又は水酸基である。)

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>若しくはR<sup>4</sup>がアミノ基のとき、又は、XがNHのときには、これらの基は、通常用いられる保護基で保護される。保護基としては、例えばトリチル基、ベンズヒドリル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブ

チル基；トリメチルシリル等のシリル系；エトキシカルボニル基等のカルバメート系；p-トルエンスルホニル等のスルホンアミド系等の保護基が挙げられ、好ましくはエトキシカルボニル基が挙げられる。

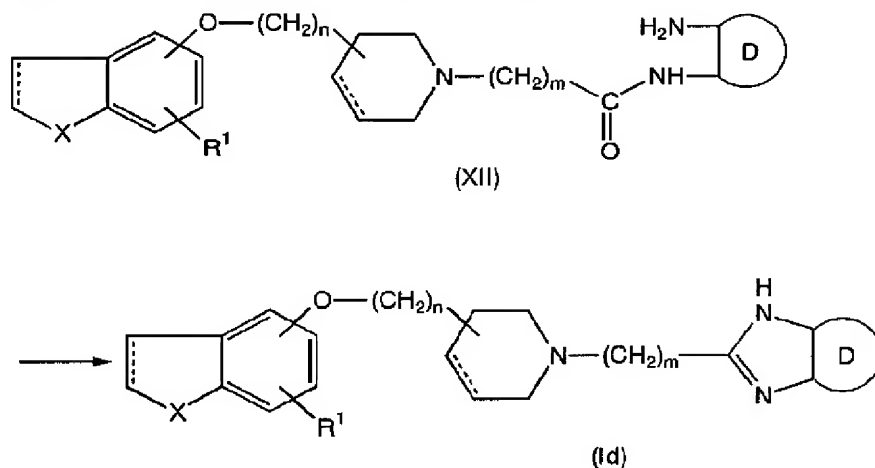
【0080】上記反応は、反応対応量の二環式化合物(X)と、ピペリジン又はテトラヒドロピリジン化合物(XI)とを塩基の存在下又は光延反応条件下、不活性溶媒中撹拌しながら室温下乃至加温下で行ってもよい。あるいは、二環式化合物(X)を予めナトリウム塩又はカリウム塩とした後、化合物(XI)と不活性溶媒中、室温下乃至加温下で行い(第1工程)、常法の脱保護反応、例えば接触還元、液相還元のような還元反応、酸又は塩基で処理することによって本発明化合物(Id)を得ることができる(第2工程)。第1工程での不活性溶媒としては、ベンゼン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド(以下DMFと称す)、ジメチルスルホキシド(以

下DMSOと称す)、エーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、水、メタノール又はエタノール等が挙げられる。上記第1工程における塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ブチルリチウム、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。また上記第2工程における酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸-酢酸等が用いられ、塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられる。この脱保護反応は、通常メタノール、エタノール、アセトン等の不活性溶媒中あるいは水中で、室温下乃至加温下(還流下)で行われる。

【0081】(第5製法)

【0082】

【化23】



【0083】(式中、X、R<sup>1</sup>、m、n及びB環は、前記の意味を有する。D環は、前記アリール環又はヘテロ環である。)

B環がイミダゾール環とアリール環又はヘテロ環とが縮合したものである一般式(Id)で示される化合物は、一般式(XII)で示されるアミド化合物を酸性条件下、分子内環化させることにより製造することができる。酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、ポリリン酸、ト

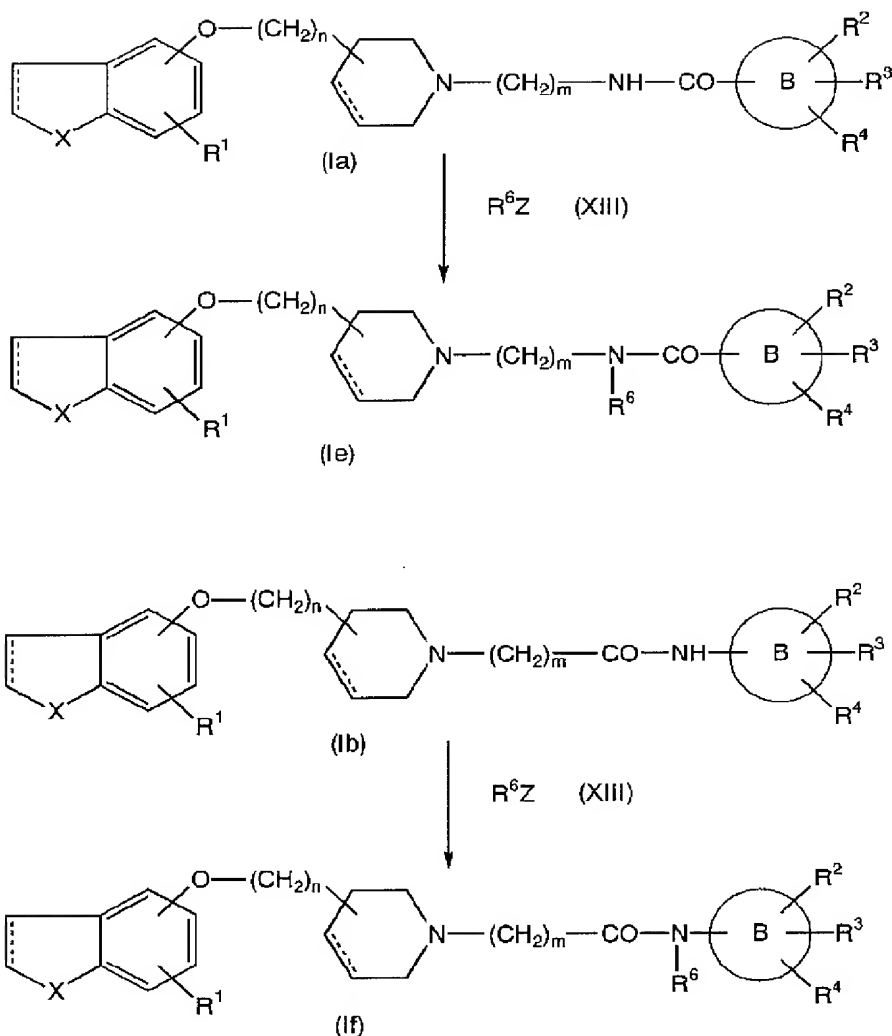
シル酸等を用いることができる。室温乃至加熱還流下で反応させる。

【0084】本発明化合物は、互いに変換することにより製造することができる場合がある。以下、かかる製造法について説明する。

(第6製法)

【0085】

【化24】



【0086】(式中、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $m$ 、 $n$ 及びB環は、前記の意味を有する。Zは、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、硫酸アルキル基又はヨウ素、臭素等のハロゲン原子を示す。)

上記アリールスルホニルオキシ基としては、フェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等を、低級アルキルスルホニルオキシ基としては、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、プロピルスルホニルオキシ基等を、硫酸アルキル基としては、硫酸メチル基、硫酸エチル基、硫酸プロピル基等を挙げることができる。

【0087】本発明化合物は、常法のN-アルキル化反応により得られる。N-アルキル化反応は、アミド化合

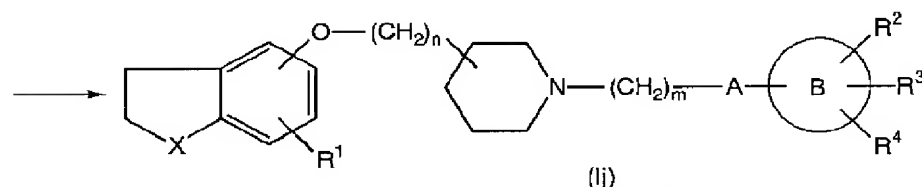
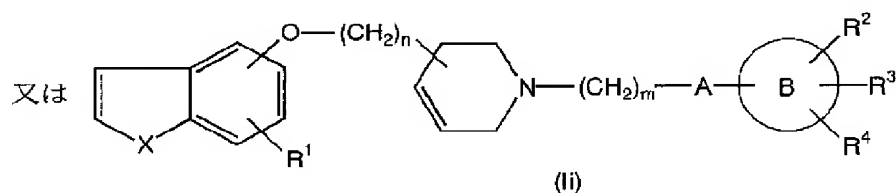
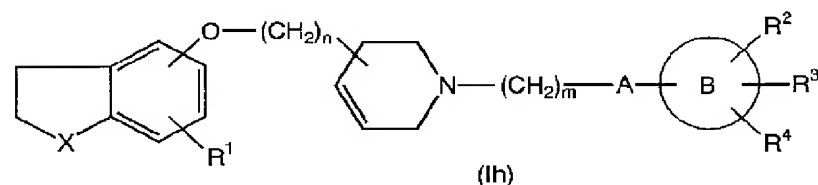
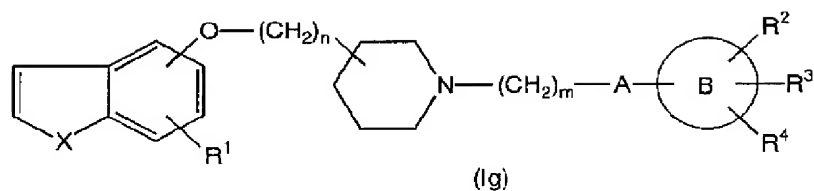
物(Ia)又は(Ib)とその反応対応量のアルキル化剤(XIII)とをアセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(以下THFと称す)、エーテル又はDMF等の不活性溶媒中炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基存在下室温下乃至加温(又は加熱還流)下行われる。

【0088】アルキル化剤、 $R^6Z$ (XIII)としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、臭化ベンジル、臭化アリル等の低級アルキルハライド等が好ましく用いられる。

【0089】(第7製法)

【0090】

【化25】



【0091】(式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、m、n 及びB環は、前記の意味を有する。)

本製造法では、一般式(Ig)、(Ih)又は(Ii)で示される化合物に水素添加することにより、一般式(Ij)で示される化合物を得ることができる。

【0092】本反応は、化合物(Ig)、(Ih)又は(Ii)を触媒存在下に水素化反応することにより得られる。あるいは、マグネシウム若しくはスズ等の金属存在下、メタノール、エタノール等のアルコール中還元させて、又は、ボラン・ピリジン錯体等のヒドリドを用いた還元により得られる。

【0093】水素化反応の触媒としては、パラジウム、白金、ラネーニッケル等を用い、メタノール又はエタノール等のアルコール、水、酢酸等の溶媒中室温乃至加温下常圧乃至加圧下の水素雰囲気下行われる。水素化反応を促進するために、塩酸等の酸や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の添加が好ましい場合がある。

【0094】本発明化合物(I)の塩は、通常の造塩反応に付すことにより容易に製造できる。また、本発明化合物(I)の単離・精製は、各種クロマトグラフィー、溶媒留去、再結晶等の通常の化学操作を適宜適用して行うことが可能である。各種の異性体は、異性体間の物理

化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、エキソ-エンド異性の立体異性体は、その異性体間の各種吸着剤に対する吸着親和性の差を利用して分画クロマトグラフィーに付すことなどにより分離することができる。

【0095】また、光学異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、又はラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、接種法)又は一般的な光学活性な化合物との縮合によりジアステレオマー化合物に導き分離しうる。また、光学活性な酸と塩を形成させ、光学分割する方法等により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

【0096】

【発明の効果】本発明化合物は、極めて選択的に5-HTの再取り込みを阻害し、かつ、選択的に5-HT<sub>2</sub>受容体に対しても拮抗作用を有することから、うつ状態、不安状態、心身症、自律神経失調症あるいは不安愁訴に対する副作用の少ない治療剤として、また脳血管障害やアルツハイマー病における周辺症状、すなわち自発性低下、抑うつ気分、不安・焦燥感、幻覚・妄想、心気症状、睡眠障害等の治療剤として有用である。また本発明化合物は、抗レセルビン作用、血液粘度改善作用、抵抗



酸素作用、抗酸化作用を有し、脳循環・代謝改善薬、脳機能改善薬としても有用であり、鎮痛剤としても有用である。さらに、本発明化合物は、脳機能障害やアルツハイマー病における痴呆症の改善のためにも用いることができる。

【0097】以下、本発明化合物の効果を示した5-HT再取り込み阻害試験及び5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗試験について詳述する。

#### 1) 5-HT再取り込み阻害試験

##### in vitro試験

5-HT再取り込み阻害活性は、試験化合物が5-HT再取り込み部位への<sup>[3H]</sup>ーシタロプラムの結合をいかに抑制するかで試験した。

【0098】D'amato RJらが J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 364(1987)に記載した方法を用いた。約1.0 nMの<sup>[3H]</sup>ーシタロプラムとラット大脳皮質膜標本(約0.4 mg蛋白質量)及び試験化合物を含有した0.5 mlの緩衝液を25℃で60分間反応させた。その後、吸引過法によって結合標識リガンドと遊離標識リガンドを分離した。5-HT再取り込み部位への特異的結合量は、全結合から過剰量の非標識フルオキセチン(10 μM)を加えて求めた非特異的結合量を差し引いた値とした。試験化合物の評価は、各化合物のIC<sub>50</sub>(特異的結合量を50%減少させる濃度)を算出し、解離定数(K<sub>i</sub>値)に変換して行った。

##### 【0099】in vivo試験

5-HTの前駆物質である1-5-ハイドロキシトリプトファンの作用増強を用いて試験した(Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 311:185-192, 1980)。体重30~40 gの雄性ICRマウスを用いた。試験薬物を腹腔内投与し、30分後に1-5-ハイドロキシトリプトファン90 mg/kgを静脈内投与し、5分後から5分間観察した。観察項目は振戦、首振り行動、後肢外転の3項目とした。試験薬物の評価は、各行動の発現に要するED<sub>50</sub>値を用いて行った。

【0100】2) 5-HT再取り込み阻害選択性試験  
試験化合物がシナプトソームにおいて、<sup>[3H]</sup>ー5-HT、<sup>[3H]</sup>ーノルアドレナリン及び<sup>[3H]</sup>ードパミンの取り込みをいかに抑制するかで試験した。原田と前野がBiochem. Pharmacol., 28, 2645(1979)に記載した方法を用いた。ウィスター系雄性ラットを断頭し、大脳皮質及び線条体を取り出し、5-HT及びノルアドレナリン取り込みには大脳皮質、ドパミン取り込みには線条体のシナプトソーム画分を調整した。各シナプトソームを37℃3分間インキュベーションし、<sup>[3H]</sup>ー5-HT、<sup>[3H]</sup>ーノルアドレナリン及び<sup>[3H]</sup>ードパミン(10<sup>-7</sup> M)をそれぞれ加え、さらに2分間インキュベーションした後、氷冷(0℃)し、反応を停止した。その後ワットマンCF/Bガラスフィルターを用いて濾過し、フィルター上に残った放射活性を液体シンチレー

ションカウンターを用いて測定した。非特異的活性は試験薬物を加えず0℃でインキュベーションしたものを使用した。各試験化合物の評価はIC<sub>50</sub>(各放射性リガンドの取り込み量を50%減少させる濃度)を算出して行った。

【0101】3) 5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用試験(in vitro試験)

試験化合物が<sup>[3H]</sup>ーケタンセリンの結合をいかに抑制するかで試験した。Leysen JEらがMol. Pharmacol., 21,301(1982)に記載した方法を用いた。約1.0 nMの<sup>[3H]</sup>ーケタンセリンとラット大脳皮質膜標本(約0.2 mg蛋白質量)及び試験化合物を含有した全量0.5 mlの緩衝液を25℃で30分間反応させた。その後、吸引過法によって結合標識リガンドを分離した。5-HT<sub>2</sub>受容体への特異的結合量は、全結合量から過剰量の非標識メテルゴリン(10 μM)を加えて求めた非特異的結合を差し引いた値とした。試験化合物の評価は、各化合物のIC<sub>50</sub>値で(特異的結合量を50%減少させる濃度)を算出し、解離定数(K<sub>i</sub>値)に変換して行った。

【0102】(試験結果)上記試験より、本発明化合物は5-HT再取り込み阻害作用(in vitro及びin vivo)及び5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗作用(in vitro)を併有し、かつ両作用とも優れた効果を示した。また、選択的5-HT再取り込み阻害活性も示した。従って、本発明化合物は、非選択的取り込み阻害作用を示す化合物が有する心血管系(例えば心悸亢進等)への副作用や口渇又は尿閉等の副作用を起こさないことが期待される。

【0103】本発明化合物(I)又はその塩を1種又は2種以上有効成分として含有する薬剤組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤、その他の添加物を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体の何れでもよく、例えば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールやその他常用のものが挙げられる。

【0104】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人当たり、1日につき1~1000 mg、好ましくは10~300 mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与される。もちろん前記したように、投与量は主々の条件で変動するので、上記投与量より少ない範囲で十分な場合もある。

##### 【0105】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳細に説明す

る。ただし、本発明は下記実施例により制限されるものではない。

【0106】(参考例1) 4-フルオロアニソール7.55mlをTHF100mlに溶かし、この溶液にペンタメチルジエチレンテトラミン16.7mlを加えた。これを-65℃以下に冷やしながら1.5Nブチルリチウムのヘキサン溶液を滴下した。-65℃以下で2時間攪拌した後、DMF12.4mlを-65℃以下に冷やしながら滴下した。その後-65℃以下で1時間攪拌し室温にした。これに酢酸エチルと希塩酸を加え抽出を行い、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮を行い、3-ホルミル-4-フルオロアニソールを11g得た。これを精製しないで次の反応に用いた。

【0107】ジエチルホスホ酢酸エチル14.6mlをTHF300mlに溶かし、これを0℃に冷やしながら水素化ナトリウム(油性)2.94gを加えた。0℃で10分間攪拌した後、3-ホルミル-4-フルオロアニソール10.3gを加え、室温で30分間攪拌した。これに酢酸エチルと水を加え抽出を行い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮を行い、3-(1-フルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル18.6gを得た。これを精製しないで次の反応に用いた。

【0108】3-(1-フルオロ-4-メトキシフェニル)アクリル酸エチル18.6gをエタノール100mlに溶かし、この溶液に10%パラジウム-炭素1gを加えた。水素雰囲気下で3時間攪拌した後濾過し、濾液を減圧下濃縮を行い、3-(1-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル19gを得た。これを精製しないで次の反応に用いた。

【0109】3-(1-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル19gをエタノール50mlに溶かし、この溶液にKOH水溶液(KOH7.47g, 水23ml)を加えた。1時間攪拌した後、減圧下濃縮しこれに水とエーテルを加え抽出を行った。水層をとりこれに濃塩酸を加えpH1位に調節した後、クロロホルムを加え抽出を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮を行い、3-(1-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸を13.3g得た。これを精製しないで次の反応に用いた。

【0110】3-(1-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸175gに塩化チオニル96.6mlを加え3時間攪拌した。これを減圧下濃縮した後、蒸留(98~104℃/1.7~2mmHg)を行い、3-(1-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロピオニルクロリド161.5gを得た。これを1,2-ジクロロエタン11に溶かし塩化アルミニウム176.6gを加えた。80℃で1時間攪拌した後水冷し、水500mlと濃塩酸11を加えこの溶液からエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮を行

い、4-フルオロインダン-1-オン-7-オールを121.9g得た。これを精製しないで次の反応に用いた。

【0111】4-フルオロインダン-1-オン-7-オール85gを酢酸300mlに溶かし、この溶液に10%パラジウム-炭素10gを加えた。水素雰囲気下で18時間攪拌した後濾過した。濾液を減圧下濃縮を行い、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これをエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮を行い、7-フルオロインダン-4-オールを72.3g得た。

【0112】質量分析値(m/z): 153 (M<sup>+</sup>+1)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
δ: 2.09 (2H, tt, J=7.10Hz), 2.76~3.01 (4H, m), 3.51~3.53 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=3.5, 8.5Hz), 6.70 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz)。

【0113】(参考例2) 4-ヒドロキシインドール(8.75g, 65.7mM)をアセトニトリル(150ml)に溶解し、この溶液にN,N-ジメチルアミノピリジン(803mg, 6.57mM)、ジエチルピロカルボネート(2.19ml, 145mM)を加えて室温下30分間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧留去して残留物を酢酸エチルに溶解し、これを水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去することにより、1-エトキシカルボニル-4-(エトキシカルボキシ)インドール(19g)を橙色油状物として得た。さらにこれを1,4-ジオキサン(150ml)に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加えて室温下1時間30分攪拌した。反応溶液を氷冷下1N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、1-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシインドール(7.14g, 53%)を無色結晶として得た。

【0114】1-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシインドール(6.74g, 32.9mM)を乾燥ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、この溶液にアルゴン雰囲気下0℃で60%油性水素化ナトリウム(1.45g, 36.2mM)を加え、同温で1時間攪拌した。次いでこれに(1-エトキシカルボニル-4-ペリジノ)-p-トルエンスルホネート(10.9g, 36.2mM)を乾燥ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解して加え、100℃で5時間加熱攪拌した。室温に冷却後水を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減

圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、1-エトキシカルボニル-4-〔（1-エトキシカルボニル-4-インドリル）オキシ〕ピペリジン（6.40g, 54%）を無色油状物として得た。

【0115】1-エトキシカルボニル-4-〔（1-エトキシカルボニル-4-インドリル）オキシ〕ピペリジン（6.40g, 17.8mM）を1,4-ジオキサン（60ml）に溶解し、この溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液（30ml）を加えて50℃で2.5時間加熱撹拌した。反応終了後水を加え、クロロホルムで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製することにより、1-エトキシカルボニル-4-〔（4-インドリル）オキシ〕ピペリジン（4.75g, 93%）を淡黄色油状物として得た。

【0116】1-エトキシカルボニル-4-〔（4-インドリル）オキシ〕ピペリジン（3.93g, 13.8mM）を乾燥ジメチルホルムアミド（40ml）に溶解し、この溶液に60%油性水素化ナトリウム（828mg, 20.7mM）を加えてアルゴン雰囲気下室温で30分間撹拌した。次いでこれにヨウ化メチル（1.29ml, 20.7mM）を加えてさらに30分間撹拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1-1：1）で精製することにより、1-エトキシカルボニル-4-〔（1-メチル-4-インドリル）オキシ〕ピペリジン（2.51g, 60%）を淡黄色油状物として得た。

【0117】1-エトキシカルボニル-4-〔（1-メチル-4-インドリル）オキシ〕ピペリジン（2.07g, 6.85mM）をエタノール（120ml）に溶解し、この溶液に67%水酸化カリウム水溶液（36ml）を加えて3.5時間撹拌しながら加熱環流した。反応終了後水を加え塩化メチレンで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、4-〔（1-メチル-4-インドリル）オキシ〕ピペリジン（1.55g, 100%）を橙色油状物として得た。これを、フマル酸塩とした。

【0118】核磁気共鳴スペクトル（DMSO- $d_6$ , TMS内部標準）

$\delta$ : 1.80~1.93 (2H, m), 2.04~2.17 (2H, m), 2.97~3.10 (2H, m), 3.15~3.20 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.74 (1H, brs), 6.45 (1H, d,  $J=3.05$ Hz), 6.48 (2H, s), 6.63 (1H, d,  $J=7.93$ Hz), 7.05 (1H, d,  $J=6.10$ Hz), 7.05 (1H, dd,

$J=7.93, 6.10$ Hz), 7.21 (1H, d,  $J=3.05$ Hz)

参考例2と同様にして以下の参考例3の化合物を得た。

【0119】（参考例3）

4-〔（7-ベンゾフラニル）オキシ〕ピペリジン・塩酸塩

核磁気共鳴スペクトル（DMSO- $d_6$ , TMS内部標準）

$\delta$ : 1.86~1.97 (2H, m), 2.10~2.20 (2H, m), 3.03~3.14 (2H, m), 3.20~3.34 (2H, m), 4.80~4.87 (1H, m), 6.96 (1H, d,  $J=2.34$ Hz), 7.03 (1H, d,  $J=7.94$ Hz), 7.17 (1H, t, 7.94Hz), 7.27 (1H, d,  $J=7.94$ Hz), 7.97 (1H, d,  $J=2.34$ Hz), 8.85~9.04 (2H, br)。

【0120】（参考例4）4-ヒドロキシー-3-ベンゾフラノン（520mg, 3.47mM）より参考例と同様にして1-エトキシカルボニル-4-〔（3-ベンゾフラノン-4-イル）オキシ〕ピペリジン（452mg, 43%）を黄色油状物として得た。

【0121】1-エトキシカルボニル-4-〔（3-ベンゾフラノン-4-イル）オキシ〕ピペリジン（450mg, 1.47mM）をメタノール（10ml）に溶解し、氷冷下これに水素化ホウ素ナトリウム（268mg, 7.04mM）を加えて室温下2時間撹拌した。反応終了後水を加え塩化メチレンで抽出し溶媒を減圧留去した。さらに残留物をトルエン（100ml）に溶解し、この溶液にp-トルエンスルホン酸・1水和物（19mg, 0.147mM）を加えて1時間撹拌加熱環流した。室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製することにより、1-エトキシカルボニル-4-〔（4-ベンゾフラニル）オキシ〕ピペリジン（375mg, 88%）を無色油状物として得た。

【0122】1-エトキシカルボニル-4-〔（4-ベンゾフラニル）オキシ〕ピペリジン（375mg, 1.30mM）より参考例2と同様にして4-〔（4-ベンゾフラニル）オキシ〕ピペリジン（277mg, 98%）を無色油状物として得た。

【0123】核磁気共鳴スペクトル（CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準）

$\delta$ : 1.47~2.29 (5H, m), 2.54~2.97 (2H, m), 2.97~3.39 (2H, m), 4.36~4.70 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J=6.12, 2.43$ Hz), 6.86 (1H, d,  $J=2.16$ Hz), 7.05~7.34 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J=2.16$ Hz)。

【0124】(参考例5) N-(2-クロロエチル)-2H-ナフト[1, 8-cd]イソチアゾール-1, 1-ジオキシド(4.19g, 15.7mM)をアセトニトリル(50ml)に溶解し、この溶液にヨウ化ナトリウム(2.82g, 18.8mM)を加えて30分間攪拌加熱環流した。室温に冷却後4-ヒドロキシピペリジン(4.76g, 47.1mM)、炭酸カリウム(3.25g, 23.6mM)を加えてさらに一晩加熱環流した。反応終了後水を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をジエチルエーテルに溶解し3N塩酸で抽出した。水層に水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性にした後、再び酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、N-[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エチル]-2H-ナフト[1, 8-cd]イソチアゾール-1, 1-ジオキシド(4.18g, 80%)を橙色アモルファスとして得た。

【0125】N-[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エチル]-2H-ナフト[1, 8-cd]イソチアゾール-1, 1-ジオキシド(4.17g, 12.6mM)をピリジン(20ml)に溶解し、この溶液に氷冷下、塩化p-トルエンスルホン(4.80g, 25.2mM)を加えて室温下で8時間攪拌した。反応終了後水を加えクロロホルムで抽出し、1N塩酸、水で洗浄した。溶媒を減圧留去後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:35%アンモニア水=40:1:0.1)で精製し[4-[N-[2-[N-(1, 1-ジオキソ-2H-ナフト[1, 8-cd]イソチアゾリル)]エチル]ピペリジノ]]-p-トルエンスルホネート(3.26g, 53%)を橙色油状物として得た。ただし、この化合物は氷冷下においても不安定であったため直ぐに次の反応に用いた。

【0126】核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
 $\delta$ : 1.50~1.97(4H, m), 2.10~2.96(4H, m), 2.43(3H, s), 2.81(2H, t, J=7.29Hz), 3.91(2H, t, J=7.29Hz), 4.41~4.76(1H, m), 6.76(1H, dd, J=6.21, 1.98Hz), 7.32(2H, d, J=8.19Hz), 7.24~7.61(2H, m), 7.71(1H, dd, J=7.92, 7.29Hz), 7.79(2H, d, J=8.19Hz), 7.94(1H, dd, 7.29, 1.08Hz), 8.50(1H, dd, J=7.92, 1.08Hz)。

【0127】(実施例1) 4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジン・塩酸塩(4.07g, 15.0mM)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、この溶液に炭酸カリウム(12.4g,

90mM)、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド(19.1g, 75mM)を加え60℃で2.5時間加熱攪拌した。室温に冷却後、水を加えジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残留物をイソプロピルアルコールに溶解して、この溶液にフマル酸(1.94g, 15.0mM)を加え攪拌した。析出した無色結晶を濾取することにより、N-[2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]フタルイミド・フマル酸塩(4.93g, 63%)を得た。

【0128】融点 202~204℃ 無色結晶  
 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.49~1.59(2H, m), 1.79~1.86(2H, m), 2.00~2.06(2H, m), 2.30~3.58(10H, m), 3.71(2H, t, 6.41Hz), 4.25~4.32(1H, m), 6.61(2H, s), 6.76(1H, dd, J=9.16, 4.27Hz), 6.85(1H, dd, J=9.16, 8.54Hz), 7.84~7.86(2H, m), 7.87~7.89(2H, m)

実施例1と同様にして以下の実施例2~10の化合物を得た。

【0129】(実施例2)

N-[3-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]プロピル]フタルイミド・塩酸塩  
 融点 199~203℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.83~2.22(8H, m), 2.76~2.92(4H, m), 2.96~3.22(4H, m), 3.25~3.40(1H, m), 3.44~3.55(1H, m), 3.59~3.70(2H, m), 4.37~4.45(0.4H, m), 4.61~4.71(0.6H, brs), 6.79~6.94(2H, m), 7.80~7.93(4H, m), 10.58~10.72(1H, br)。

【0130】(実施例3)

N-[2-[4-[(7-ベンゾフラニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]フタルイミド・塩酸塩

融点 216~218℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.86~2.00(1H, m), 2.09~2.21(2H, m), 2.28~2.37(1H, m), 3.05~3.36(2H, m), 3.36~3.45(1H, m), 3.45~3.54(1H, m), 3.54~3.63(1H, m), 3.67~3.76(1H, m), 3.95~4.05(2H, m), 3.69

~3.78 (0.5H, m), 3.87~3.95 (0.5H, m), 6.91~6.99 (1H, m), 6.99~7.06 (1H, m), 7.13~7.21 (1H, m), 7.24~7.30 (1H, m), 7.83~7.94 (4H, m), 7.94~8.00 (1H, m), 10.26~10.40 (1H, br)。

【0131】(実施例4)

N-[2-[4-[(4-ベンゾフラニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]フタルイミド・塩酸塩

質量分析値(m/z): 391 (M<sup>+</sup>+1)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.84~1.96 (1H, m), 2.04~2.18 (2H, m), 2.29~2.38 (1H, m), 3.12~3.46 (2H, m), 3.46~3.63 (2H, m), 3.66~3.77 (2H, m), 3.94~4.06 (2H, m), 4.66~4.97 (1H, m), 6.86~6.98 (2H, m), 7.16~7.30 (2H, m), 7.81~7.99 (5H, m), 9.94~10.10 (1H, br)。

【0132】(実施例5)

N-[2-[4-[4-(1-メチルインドリル)]オキシ]ピペリジノ]エチル]フタルイミド・フマル酸塩

融点 200~202℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.59~1.70 (2H, m), 1.84~1.97 (2H, m), 2.36~2.50 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=6.72Hz), 2.73~2.87 (2H, m), 3.67~3.80 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.44~4.53 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=3.05Hz), 6.56 (1H, d, J=7.33Hz), 6.60 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=7.94Hz), 7.03 (1H, dd, J=7.94, 7.33Hz), 7.17 (1H, d, J=3.05Hz), 7.78~7.95 (4H, m)。

【0133】(実施例6)

N-[3-[4-[(4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]プロピル]フタルイミド・塩酸塩

融点 208~210℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.84~2.25 (8H, m), 2.67~2.77 (1H, m), 2.77~2.93 (3H, m), 2.95~3.23 (4H, m), 3.27~3.41 (1H, m), 3.42~3.55 (1H, m), 3.58~3.75 (2H, m), 4.40~4.50 (0.4H, m), 4.69~4.77 (0.6H, brs), 6.74~6.90 (2H, m), 7.01~

7.14 (1H, m), 7.77~7.97 (4H, m), 10.44~10.62 (1H, br)。

【0134】(実施例7)

N-[3-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジル]プロピル]フタルイミド・塩酸塩

融点 111~114℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.96~2.17 (4H, m), 2.24~2.38 (1H, m), 2.41~2.59 (1H, m), 2.74~2.94 (4H, m), 3.01~3.24 (3H, m), 3.44~3.74 (4H, m), 3.74~3.87 (1H, m), 4.49 (2H, s), 5.76 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=8.54, 3.67Hz), 6.88 (1H, dd, J=9.16, 8.54Hz), 7.77~7.96 (4H, m), 10.45~10.61 (1H, br)。

【0135】(実施例8)

N-[3-[5-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジル]プロピル]フタルイミド・塩酸塩

融点 95~97℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.96~2.21 (4H, m), 2.25~2.41 (1H, m), 2.42~2.60 (1H, m), 2.73~2.93 (4H, m), 2.97~3.14 (1H, m), 3.14~3.27 (2H, m), 3.27~3.51 (3H, m), 3.55~3.73 (3H, m), 3.74~3.91 (1H, m), 4.48 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=8.54, 3.66Hz), 6.89 (1H, dd, J=9.05, 8.54Hz), 7.76~7.96 (4H, m), 10.81~11.0 (1H, brs)。

【0136】(実施例9)

3-[2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]ベンゾチアゾロン

融点 101~102℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.77~1.83 (2H, m), 1.92~1.96 (2H, m), 2.09 (2H, tt, J=6.4, 6.4Hz), 2.42~2.44 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=6Hz), 2.79 (2H, br), 2.88 (2H, t, J=5.6Hz), 2.93 (2H, t, J=5.6Hz), 4.08 (2H, t, J=5.6Hz), 4.22~4.23 (1H, m), 6.60 (1H, dd, J=3.5, 8.5H

z), 6.74 (1H, dd, J=8.5, 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=6 Hz), 7.16 (1H, dd, J=6.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J=6.6 Hz), 7.43 (1H, d, J=6 Hz)。

【0137】(実施例10) N-[2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]フタルイミド・フマル酸塩(4.72g, 9.0mM)をエタノール(75ml)に溶解し、この溶液にヒドラジン・1水和物(1.74ml, 36mM)を加えて2時間攪拌加熱環流した。室温に冷却後、不溶物を濾別して濾液を減圧濃縮した。これに塩化メチレンを加え再び不溶物を濾過して除き、濾液の溶媒を減圧留去することにより、N-(2-アミノエチル)-4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジン(2.77g)を粗生成物として得た。

【0138】N-(2-アミノエチル)-4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジン(940mg, 3.38mM)を塩化メチレン(15ml)に溶解し、この溶液に氷冷下トリエチルアミン(565μl, 3.60mM)、塩化ベンゾイル(418μl, 3.60mM)を加え室温下30分間攪拌した。10%水酸化ナトリウム水溶液(13ml)を加えて15分間攪拌後、水を加えジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をメタノールに溶解し、4N塩酸酢酸エチル溶液(3ml)を加えた。溶媒を減圧留去して得られた粗結晶にジエチルエーテル、メタノールの混合溶媒を加えて攪拌洗浄した。無色結晶を濾取することにより、N-[2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]ベンズアミド・塩酸塩(729mg, 50%)を得た。

【0139】融点 180~182℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.91~2.10 (4H, m), 2.16~2.25 (2H, m), 2.79~2.83 (1H, m), 2.84~2.92 (3H, m), 3.06~3.20 (2H, m), 3.24~3.30 (1H, m), 3.30~3.37 (1H, m), 3.47~3.55 (1H, m), 3.61~3.77 (3H, m), 4.40~4.50 (0.4H, m), 6.68~6.72 (0.6H, brs), 6.83~6.94 (2H, m), 7.44~7.50 (2H, m), 7.52~7.58 (1H, m), 7.93~7.97 (2H, m), 8.91~8.97 (1H, m), 10.66~10.78 (1H, br)

実施例10と同様にして以下の実施例11~26の化合物を得た。

【0140】(実施例11)

N-[2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]イソニコチンアミド・1.5フマル酸塩

融点 194~196℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.63~1.76 (2H, m), 1.86~1.99 (2H, m), 1.99~2.11 (2H, m), 2.45~2.61 (2H, m), 2.61~2.74 (2H, m), 2.74~3.93 (6H, m), 3.42~3.54 (2H, m), 4.29~4.42 (1H, m), 6.60 (3H, s), 6.80 (1H, dd, J=8.54, 3.66 Hz), 6.87 (1H, dd, J=8.54, 8.54 Hz), 7.74 (2H, d, J=6.10 Hz), 8.72 (2H, d, J=6.10 Hz), 8.77~8.86 (1H, m)。

【0141】(実施例12)

N-[2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]シクロヘキサノールカルボキサミド・塩酸塩

融点 185~189℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.02~1.38 (5H, m), 1.58~1.77 (5H, m), 1.88~2.22 (7H, m), 2.79~2.94 (4H, m), 3.01~3.20 (4H, m), 3.36~3.59 (4H, m), 4.38~4.46 (0.5H, br), 4.67~4.71 (0.5H, brs), 6.83~6.94 (2H, m), 8.09~8.17 (1H, brs), 10.60~10.70 (1H, br)。

【0142】(実施例13)

N-[3-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]プロピル]ベンズアミド・塩酸塩

融点 144~146℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.87~2.10 (6H, m), 2.10~2.26 (2H, m), 2.76~2.94 (4H, m), 2.98~3.19 (4H, m), 3.26~3.43 (3H, m), 3.46~3.56 (1H, m), 4.38~4.47 (0.4H, m), 4.65~4.73 (0.6H, brs), 6.80~6.93 (2H, m), 7.41~7.56 (3H, m), 7.83~7.93 (2H, m), 8.65~8.75 (1H, m), 10.65~10.79 (1H, br)。

【0143】(実施例14)

N-[3-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]プロピル]イソニコチンアミド・1.5フマル酸塩

融点 123~125℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.65~1.83 (4H, m), 1.88~2.00 (2H, m), 2.00~2.09 (2H, m), 2.44~2.65 (4H, m), 2.76~2.94 (6H, m), 3.27~3.37 (2H, m), 4.34~4.44 (1H, brs), 6.59 (3H, s), 6.80 (1H, dd, J=8.55, 3.67 Hz), 6.87 (1H, dd, J=8.55, 8.55 Hz), 7.74 (2H, d, J=6.10 Hz), 8.72 (2H, d, J=6.10 Hz), 8.78~8.87 (1H, m)。

【0144】(実施例15)

N-[3-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]プロピル]シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

融点 183~185℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.07~1.39 (5H, m), 1.56~1.76 (5H, m), 1.77~2.22 (9H, m), 2.76~2.94 (4H, m), 2.94~3.16 (6H, m), 3.27~3.38 (1H, m), 3.41~3.52 (1H, m), 4.38~4.48 (0.4H, m), 4.65~4.72 (0.6H, brs), 6.81~6.95 (2H, m), 7.84~7.94 (1H, m), 10.41~10.57 (1H, br)。

【0145】(実施例16)

N-[3-[4-[[ (7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジル]プロピル]イソニコチンアミド・1.5フマル酸塩

融点 131~133℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.71~1.84 (2H, m), 1.99~2.11 (2H, m), 2.20 (2H, brs), 2.55~2.66 (2H, m), 2.66~2.76 (2H, m), 2.76~2.92 (4H, m), 3.13 (2H, brs), 3.27~3.40 (2H, m), 4.44 (2H, s), 5.76 (1H, s), 6.60 (3H, s), 6.75 (1H, dd, J=9.15, 3.66 Hz), 6.87 (1H, dd, J=9.15, 8.55 Hz), 7.73 (2H, d, J=4.89 Hz), 8.71 (2H, d, J=4.89 Hz), 8.80~8.90 (1H, m)。

【0146】(実施例17)

N-[3-[5-[[ (7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロ

ピリジル]プロピル]イソニコチンアミド・1.5フマル酸塩

融点 119~121℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.71~1.85 (2H, m), 1.97~2.08 (2H, m), 2.18 (2H, brs), 2.55~2.70 (4H, m), 2.74~2.91 (4H, m), 3.13 (2H, s), 3.29~3.40 (2H, m), 4.43 (2H, s), 5.87 (1H, s), 6.60 (3H, s), 6.75 (1H, dd, J=8.55, 3.66 Hz), 6.87 (1H, dd, J=8.55, 8.54 Hz), 7.72 (2H, d, J=6.10 Hz), 8.70 (2H, d, J=6.10 Hz), 8.79~8.90 (1H, m)。

【0147】(実施例18)

N-[3-[4-[(4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]プロピル]イソニコチンアミド・1.5フマル酸塩

融点 85~88℃ 結晶多形  
125~130℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.77~1.91 (4H, m), 1.94~2.11 (4H, m), 2.74~2.92 (8H, m), 2.93~3.09 (2H, m), 3.28~3.42 (2H, m), 4.47~4.57 (1H, brs), 6.61 (3H, s), 6.79 (1H, d, J=8.55 Hz), 6.82 (1H, d, J=7.33 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.55, 7.33 Hz), 7.76 (2H, d, J=5.49 Hz), 8.72 (2H, d, J=5.49 Hz), 8.84~8.94 (1H, m)。

【0148】(実施例19)

N-[2-[4-[4-(1-メチルインドリル)オキシ]ピペリジノ]エチル]ベンズアミド・フマル酸塩

融点 140~142℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.74~1.88 (2H, m), 1.96~2.10 (2H, m), 2.58~2.62 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=6.72 Hz), 2.91~3.04 (2H, m), 3.43~3.54 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.52~4.63 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=3.05 Hz), 6.60 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=7.33 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.54 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.54, 7.33 Hz), 7.19 (1H, d, J=3.05 Hz),

7.46 (2H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 7.85 (2H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, t, 5.49Hz)。

【0149】(実施例20)

N-[2-[4-[4-(1-メチルインドリル)オキシ]ピペリジノ]エチル]イソニコチンアミド・1.5フマル酸塩

融点 174~176℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.71~1.85 (2H, m), 1.94~2.09 (2H, m), 2.50~2.62 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=6.71\text{Hz}$ ), 2.84~2.97 (2H, m), 3.42~3.54 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.55 (1H, br s), 6.42 (1H, d,  $J=3.05\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ), 6.61 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.55\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=8.55, 8.55\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=3.05\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=5.49\text{Hz}$ ), 8.72 (2H, d,  $J=5.49\text{Hz}$ ), 8.75~8.87 (1H, m)。

【0150】(実施例21)

4-メトキシ-N-[2-[4-[4-(1-メチルインドリル)オキシ]ピペリジノ]エチル]ベンズアミド・フマル酸塩

融点 156~158℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.75~1.82 (2H, m), 1.84~2.07 (2H, m), 2.45~2.60 (2H, m), 2.60~2.70 (2H, m), 2.81~2.95 (2H, m), 3.37~3.49 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.50~4.60 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=3.05\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=7.93\text{Hz}$ ), 6.60 (2H, s), 6.99 (2H, d,  $J=8.54\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=7.33\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=7.93, 7.33\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=3.05\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, d,  $J=8.54\text{Hz}$ ), 8.28~8.38 (1H, m)。

【0151】(実施例22)

N-[2-[4-[4-(1-メチルインドリル)オキシ]ピペリジノ]エチル]-3,4-メチレンジオキシベンズアミド・フマル酸塩

融点 172~174℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

準)

$\delta$ : 1.68~1.83 (2H, m), 1.94~2.06 (2H, m), 2.44~2.58 (2H, m), 2.64 (2H, t,  $J=6.17\text{Hz}$ ), 2.81~2.94 (2H, m), 3.33~3.46 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.47~4.58 (1H, br s), 6.09 (2H, s), 6.42 (1H, d,  $J=3.05\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=7.33\text{Hz}$ ), 6.59 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J=7.93\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=7.94\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=7.94, 7.33\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=3.05\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=1.82\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=7.93, 1.82\text{Hz}$ ), 8.28~8.37 (1H, m)。

【0152】(実施例23)

N-[2-[4-[4-(7-ベンゾフラニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]イソニコチンアミド・1.5フマル酸塩

融点 161~163℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.70~1.81 (2H, m), 1.97~2.07 (2H, m), 2.44~2.55 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=6.72\text{Hz}$ ), 2.82~2.95 (2H, m), 3.40~3.48 (2H, m), 4.55~4.64 (1H, m), 6.61 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=1.84\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=7.94\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=7.94, 7.93\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=7.93\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=6.10\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=1.84\text{Hz}$ ), 8.72 (2H, d,  $J=6.10\text{Hz}$ ), 8.70~8.81 (1H, m)。

【0153】(実施例24)

N-[2-[4-[4-(4-ベンゾフラニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]イソニコチンアミド・フマル酸塩

融点 174~175℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.71~1.83 (2H, m), 1.96~2.06 (2H, m), 2.43~2.57 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=6.72\text{Hz}$ ), 2.81~2.93 (2H, m), 3.41~3.49 (2H, m), 4.55~4.62 (1H, m), 6.61 (3H, s), 6.85 (1H, d,  $J=7.93\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=1.83\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=7.94\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=7.94, 7.93\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=6.10\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=$



1.83 Hz), 8.72 (2H, d, J=6.10 Hz), 8.72~8.82 (1H, m)。

【0154】(実施例25)

N-[2-[4-[7-(2,3-ジヒドロベンゾフラニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]イソニコチンアミド・1.5フマル酸塩

融点 139~141℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.59~1.75 (2H, m), 1.85~2.01 (2H, m), 2.42~2.58 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=6.10 Hz), 2.84~2.98 (2H, m), 3.16 (2H, t, J=8.54 Hz), 3.40~3.53 (2H, m), 4.30~4.42 (1H, m), 4.51 (2H, t, J=8.54 Hz), 6.61 (3H, s), 6.73 (1H, dd, J=7.93, 7.33 Hz), 6.81 (1H, d, J=7.93 Hz), 6.85 (1H, d, J=7.33 Hz), 7.74 (2H, d, J=6.10 Hz), 8.72 (2H, d, J=6.10 Hz), 8.74~8.87 (1H, m)。

【0155】(実施例26)

N-[2-[4-[4-(2,3-ジヒドロベンゾフラニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]イソニコチンアミド・1.5フマル酸塩

融点 183~185℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.63~1.73 (2H, m), 1.88~1.99 (2H, m), 2.39~2.53 (2H, m), 2.60 (2H, t, J=6.72 Hz), 2.75~2.85 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=8.85 Hz), 3.38~3.48 (2H, m), 3.39~3.46 (1H, m), 4.50 (2H, t, J=8.85 Hz), 6.36 (1H, d, J=7.93 Hz), 6.51 (1H, d, J=7.93 Hz), 6.62 (3H, s), 7.01 (1H, t, J=7.93 Hz), 7.73 (2H, d, J=5.49 Hz), 8.72 (2H, d, J=5.49 Hz), 8.69~8.78 (1H, m)。

【0156】(実施例27) N-(2-クロロエチル)-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド(482mg, 1.80mM)をアセ

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF·HCl·0.3H<sub>2</sub>Oとして)

C (%) H (%) N (%) S (%) Cl (%) F (%)

理論値 62.07 5.90 5.36 6.14 6.79 3.64

実験値 62.04 5.80 5.34 6.32 6.98 3.66

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.80~1.93 (1H, m), 1.98~2.

トニトリル(8ml)に溶解し、この溶液にヨウ化ナトリウム(328mg, 2.16mM)を加え30分間攪拌加熱環流した。室温に冷却後、4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジン・塩酸塩(407mg, 1.5mM)、炭酸カリウム(621mg, 4.5mM)を加え更に6時間攪拌加熱環流した。室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し橙色油状物(186mg, 27%)を得た。これをエタノールに溶解し4N塩酸酢酸エチル溶液(1ml)を加えて溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル、エタノールの混合溶媒で攪拌洗浄することにより、N-[2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド・塩酸塩(166mg, 22%)を無色結晶として得た。

【0157】融点 214~216℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.86~1.99 (1H, m), 1.99~2.12 (3H, m), 2.12~2.30 (2H, m), 2.75~2.98 (4H, m), 3.14~3.41 (2H, m), 3.45~3.65 (3H, m), 3.65~3.77 (1H, m), 4.34~4.52 (2.4H, m), 4.66~4.77 (0.6H, brs), 6.78~6.97 (2H, m), 7.41 (0.4H, d, J=5.49 Hz), 7.43 (0.6H, d, J=6.10 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.55 Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.55, 6.10 Hz), 7.93 (1H, dd, J=7.93, 7.33 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.33 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.93 Hz), 10.91~11.13 (1H, br)

実施例27と同様にして以下の実施例28の化合物を得た。

【0158】(実施例28)

N-[3-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]プロピル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド・塩酸塩

融点 >230℃ 無色結晶

36 (7H, m), 2.77~2.83 (1H, m), 2.83~2.94 (3H, m), 3.00~3.16 (2H, m), 3.18~3.47 (3H, m), 3.

4.8~3.58 (1H, m), 3.94~4.05 (2H, m), 4.39~4.48 (0.4H, m), 4.66~4.73 (0.6H, brs), 6.81~6.96 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=6.84 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.79 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.79, 6.84 Hz), 7.92 (1H, dd, J=7.81, 7.32 Hz), 8.28 (1H, d, J=7.32 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.81 Hz), 10.24~10.41 (1H, br)。

【0159】(実施例29) 1-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシインドール (1.0g, 4.88mM) を乾燥ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、この溶液に氷冷下アルゴン気流中60%油性水素化ナトリウム (215mg, 5.37mM) を加えて室温で15分間攪拌した。次いでこれに [4-[N-[2-[N-(1,1-ジオキソ-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール)]エチル]ピペリジノ]]-p-トルエンスルホネート (3.26g, 6.71mM) を乾燥ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解して加え、100℃にて2時間加熱攪拌した。室温に冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン:トリエチルアミン=350:100:12) で精製し、N-[2-[4-[ (1-エトキシカルボニル-4-インドリル) オキシ] ピペリジノ] エチル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド (382mg, 15%) を淡黄色結晶として得た。

【0160】質量分析値 (m/z): 520 (M<sup>+</sup>+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
 $\delta$ : 1.45 (3H, t, J=7.2Hz), 1.57~2.27 (4H, m), 2.27~2.70 (2H, m), 2.70~3.07 (4H, m), 3.86~4.13 (2H, m), 4.47 (2H, q, J=7.2Hz), 4.30~4.67 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.01Hz), 6.72 (1H, d, J=3.15Hz), 6.81 (1H, dd, J=6.39, 1.53Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.19, 8.01Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.46, 6.39Hz), 7.48 (1H, d, J=3.15Hz), 7.58 (1H, d, J=8.46Hz), 7.70 (1H, dd, J=7.74, 7.56Hz), 7.74 (1H, d, J=8.19Hz), 7.94 (1H, d, J=7.56Hz), 8.03 (1H, dd, J=7.74, 1.53Hz)。

【0161】(実施例30) N-[2-[4-[ (N-カルボエトキシ-4-インドリル) オキシ] ピペリジ

ノ] エチル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド (382mg, 0.736mM) をエタノール (27.5ml)、水 (1.5ml) に溶解し、この溶液に水酸化カリウム (1.0g) を加え50℃で2時間加熱攪拌した。室温に冷却後、減圧濃縮し水を加え、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:トリエチルアミン=20:1) で精製し、N-[2-[4-[ (4-インドリル) オキシ] ピペリジノ] エチル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド (298mg, 91%) を淡黄色アモルファス状物として得た。更にこの化合物 (100mg, 0.224mM) をメタノールに溶解し、フマル酸 (26mg, 0.224mM) を加え、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル中で攪拌洗浄することにより、N-[2-[4-[ (4-インドリル) オキシ] ピペリジノ] エチル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド・フマル酸塩 (105mg) を無色結晶として得た。

【0162】融点 207~210℃ 無色結晶  
 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.64~1.79 (2H, m), 1.90~2.02 (2H, m), 2.39~2.54 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=6.72Hz), 2.82~2.94 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=6.72Hz), 4.44~4.53 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=6.71Hz), 6.62 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=7.93, 6.71Hz), 6.98 (1H, d, J=7.93Hz), 7.12 (1H, d, J=6.71Hz), 7.19 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.45Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.45, 6.71Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.54, 7.32Hz), 8.24 (1H, d, J=7.32Hz), 8.30 (1H, d, J=8.54Hz), 11.02 (1H, s)。

【0163】(実施例31) N-[2-[4-[ (4-インドリル) オキシ] ピペリジノ] エチル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド (98mg, 0.219mM) を乾燥ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、この溶液にアルゴン気流中氷冷下30%油性水素化カリウム (58mg, 0.438mM) を加え、同温にて1時間攪拌した。次にヨウ化メチル (136 $\mu$ l, 2.19mM) を加えて更に30分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:トリエチルアミン=20:1) で

精製し、淡黄色アモルファス状物(27mg, 0.059mM, 27%)を得た。更にこれをメタノールに溶解しフマル酸(7mg, 0.059mM)を加え溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル中で攪拌洗浄することにより、N-[2-[4-[(N-メチル-4-インドリル)オキシ]ピペリジノ]エチル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド・フマル酸塩(29mg)を無色結晶として得た。

【0164】融点 222~224℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.66~1.76(2H, m), 1.90~2.02(2H, m), 2.40~2.50(2H, m), 2.79(2H, t, J=6.72Hz), 2.80~2.90(2H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, t, J=6.72Hz), 4.46~4.56(1H, m), 6.40(1H, d, J=3.05Hz), 6.58(1H, d, J=7.32Hz), 6.62(2H, s), 7.00(1H, d, J=7.94Hz), 7.04(1H, dd, J=7.94, 7.32Hz), 7.12(1H, d, J=7.32Hz), 7.18(1H, d, J=3.05Hz), 7.62(1H, d, J=8.55Hz), 7.67(1H, d, J=8.55, 7.32Hz), 7.89(1H,

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 2HCl · 2H<sub>2</sub>Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)
理論値	53.76	5.96	7.52	5.74	12.70
実験値	53.89	5.68	7.36	5.73	13.33

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.91~2.14(2H, m), 2.17~2.34(2H, m), 2.98~3.38(4H, m), 3.38~3.96(6H, m), 4.46(2H, brs), 4.54~4.68(0.4H, m), 4.81~4.93(0.6H, brs), 6.79~7.08(2H, m), 7.21~7.34(1H, m), 7.45(1H, brs), 7.69(1H, d, J=7.33Hz), 7.71(1H, dd, J=7.33, 6.10Hz), 7.93(1H, dd, J=7.93, 7.33Hz), 8.32(1H, d, J=7.33Hz), 8.35(1H, d, J=7.93Hz), 11.07~11.57(2H, br)。

【0167】(実施例33)エチル 2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]アセテート(963mg, 3.0mM)、2-アミノベンゾチアゾール(495mg, 3.30mM)を乾燥テトラヒドロフラン(9ml)に溶解し、この溶液にアルゴン気流中氷冷下2Nナトリウムエトキシド・エタノール溶液(2.25ml, 4.5mM)を加え室温下2時間攪拌した。反応終了後水を加えて酢酸エチルで抽出し、

dd, J=7.93, 7.32Hz), 8.24(1H, d, J=7.32Hz), 8.30(1H, d, J=8.55Hz)。

【0165】(実施例32)N-[2-[4-[(4-インドリル)オキシ]ピペリジノ]エチル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド(77mg, 0.172mM)を酢酸(1ml)に溶解し、この溶液にボランピリジン錯体(80mg, 0.860mM)を加え、室温下一晩攪拌した。水を加えた後、氷冷下水酸化ナトリウムで中和し塩化メチレンで抽出した。溶媒を減圧留去後3N塩酸を加え攪拌し、水酸化ナトリウム水溶液中で中和後酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:トリエチルアミン=20:1)で精製し、淡黄色アモルファス状物(58mg, 75%)を得た。さらにこれをメタノールに溶解し、4N塩酸酢酸エチル溶液(0.5ml)を加え溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル中攪拌洗浄することにより、N-[2-[4-[(4-インドリル)オキシ]ピペリジノ]エチル]-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-1,1-ジオキシド・2塩酸塩(64mg)を得た。

【0166】融点 >160℃

水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、N-(2-ベンゾチアゾリル)-2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]アセトアミド(1.08g, 85%)を無色アモルファス状物として得た。さらにこの化合物(614mg)をメタノールに溶解し、4N塩酸酢酸エチル溶液(1ml)を加え溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル、エタノールの混合溶媒で攪拌洗浄することにより、N-(2-ベンゾチアゾリル)-2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]アセトアミド・塩酸塩(678mg)を無色結晶として得た。

【0168】融点 218~219℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.90~2.14(4H, m), 2.14~2.29(2H, m), 2.73~3.00(4H, m), 3.24~3.73(4H, m), 4.32~4.54(2H, m), 4.64~4.76(1H, m), 6.79~6.97(2H, m), 7.36(1H, dd, J=7.93, 7.33Hz), 7.48(1H, d

d, J=7.93, 7.33Hz), 7.80 (1H, d, J=7.93Hz), 8.03 (1H, d, J=7.93Hz), 10.69~10.98 (1H, br), 12.86~13.24 (1H, br)

実施例33と同様にして以下の実施例34の化合物を得た。

【0169】(実施例34)

2-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(4-フェニル-2-チアゾリル) アセトアミド・2塩酸塩

融点 140~141℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.91~2.10 (4H, m), 2.13~2.27 (2H, m), 2.76~2.99 (4H, m), 3.28~3.52 (4H, m), 3.56~3.70 (1H, m), 4.33 (0.8H, brs), 4.37 (1.2H, brs), 4.41~4.51 (0.4H, m), 4.71 (0.6H, brs), 6.82~6.96 (2H, m), 7.35 (1H, t, J=7.33Hz), 7.45 (2H, t, J=7.33Hz), 7.75 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=7.33Hz), 8.15~9.27 (2H, br), 10.80~11.01 (1H, br)。

【0170】(実施例35) N-(2-ベンゾチアゾリル)-2-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ] アセトアミド (425mg, 1.0mM) を乾燥テトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、アルゴン気流中氷冷下これに水素化リチウムアルミニウム (76mg, 2.0mM) を加え室温下1時間攪拌した。再び氷冷した後、硫酸ナトリウム10水和物を加えて30分間攪拌して過剰の水素化リチウムアルミニウムを反応させた後、不溶物を濾過して除去した。溶媒を減圧留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、無色油状物 (413mg, 100%) を得た。さらにこれをメタノールに溶解した後、4N塩酸酢酸エチル溶液 (1ml) を加え溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル、エタノール混合溶媒中で攪拌洗浄することにより、2-[2-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ] エチルアミノ] ベンゾチアゾール・2塩酸塩 (381mg, 79%) を無色結晶として得た。

【0171】融点 189~191℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.87~2.12 (4H, m), 2.12~2.29 (2H, m), 2.73~2.96 (4H, m), 3.03~3.76 (4H, br), 3.45 (2H, brs), 3.98 (2H, brs), 4.35~4.

82 (1H, br), 6.86 (1H, dd, J=8.55, 4.27Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.55, 8.54Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.93, 7.33Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.93, 7.33Hz), 7.55 (1H, d, J=7.93Hz), 7.81 (1H, d, J=7.93Hz), 9.42~10.00 (2H, br), 10.96 (1H, brs)

実施例35と同様にして以下の実施例36の化合物を得た。

【0172】(実施例36)

2-[ [2-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ] エチル] アミノ] -4-フェニルチアゾール・2塩酸塩

融点 163~165℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.87~2.12 (4H, m), 2.12~2.26 (2H, m), 2.70~2.93 (2H, m), 2.87 (2H, t, 7.33Hz), 3.06~3.26 (2H, m), 3.30~3.55 (3H, m), 3.55~3.70 (1H, m), 3.74~3.88 (2H, m), 4.39~4.50 (0.4H, m), 4.62~4.75 (0.6H, m), 6.85 (1H, dd, J=8.54, 4.28Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.55, 8.54Hz), 7.16 (1H, s), 7.30 (1H, t, J=7.30Hz), 7.39 (2H, t, J=7.32Hz), 7.85 (2H, d, J=7.32Hz), 8.12~8.45 (1H, br), 10.75~10.92 (2H, br)。

【0173】(実施例37)

4-[ [4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ] メチル] -2-フェニルイミダゾール・2塩酸塩

4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジン (235mg, 1.0mM) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、この溶液に4-ホルミル-2-フェニルイミダゾール (172mg, 1.0mM)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (635mg, 3.0mM)、酢酸 (1ml) を加え室温下一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=10:1) で精製し、淡黄色アモルファス状物 (244mg, 62%) を得た。さらにこれをメタノールに溶解し、4N塩酸酢酸溶液 (0.5ml) を加えて溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル、メタノール混合溶媒中で攪拌洗浄することにより4-[ [4-[ (7-

ーフルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ] メチル] -2-フェニルイミダゾール・2塩酸塩 (217 mg) を無色結晶として得た。

【0174】融点 152~154℃ 無色結晶  
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.83~2.29 (6H, m), 2.62~2.94 (4H, m), 2.94~3.65 (4H, m), 4.49 (2H, brs), 4.64~4.78 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.55, 4.27 Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.55, 8.54 Hz), 7.53~7.69 (3H, m), 7.85 (1H, brs), 8.18 (2H, brs), 11.20~11.52 (1H, br)

実施例37と同様にして以下の実施例38の化合物を得た。

【0175】(実施例38)

4-[ [4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ] メチル] -2-(4-メトキシフェニル) オキサゾール・2塩酸塩

融点 155~157℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.69~1.79 (1.3H, m), 1.92~2.10 (2.7H, m), 2.13~2.28 (2H, m), 2.58 (1.3H, t, J=7.33 Hz), 2.72~2.83 (2H, m), 2.86 (0.7H, t, J=7.33 Hz), 3.10~3.28 (2H, m), 3.28~3.40 (1.3H, m), 3.46~3.54 (0.7H, m), 3.84 (0.9H, s), 3.85 (2.1H, s), 4.29 (0.6H, d, J=3.67 Hz), 4.33 (1.4H, d, J=3.67 Hz), 4.38~4.48 (0.3H, m), 4.74 (0.7H, brs), 6.82 (1H, dd, J=8.55, 4.27 Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.55, 8.54 Hz), 7.11 (0.6H, d, J=9.15 Hz), 7.13 (1.4H, d, J=9.15 Hz), 7.35~7.85 (1H, br), 7.94 (0.6H, d, J=9.15 Hz), 7.95 (1.4H, d, J=9.15 Hz), 8.35 (0.3H, s), 8.36 (0.7H, s), 11.41~11.51 (0.3H, br), 11.60~11.71 (0.7H, br)。

【0176】(実施例39) N-ヒドロキシエチル-4-[(1-メチル-4-インドリル) オキシ] ピペリジン (50 mg, 0.182 mM) を塩化メチレン (1 ml) に溶解し、氷冷下これにトリエチルアミン (51 μl, 0.364 mM)、4-メトキシベンゾイルクロリド (31 μl, 0.218 mM) を加え同温にて2時間

撈拌した。反応終了後水を加え酢酸エチルで抽出し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をメタノールに溶解しフマル酸 (21 mg, 0.182 mM) を加え撈拌した。析出物を濾取することにより、[2-[4-[ (1-メチル-4-インドリル) オキシ] ピペリジノ] エチル] -4-メトキシベンゾエート・フマル酸塩 (60 mg, 63%) を無色結晶として得た。

【0177】融点 184~186℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.66~1.77 (2H, m), 1.90~2.02 (2H, m), 2.41~2.54 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=6.10 Hz), 2.80~2.89 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.37 (2H, t, J=6.10 Hz), 4.46~4.55 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=3.05 Hz), 6.58 (1H, d, J=7.32 Hz), 6.10 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=7.94 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.94, 7.32 Hz), 7.05 (2H, d, J=9.15 Hz), 7.17 (1H, d, J=3.05 Hz), 7.92 (2H, d, J=9.15 Hz)。

【0178】(実施例40) N-ヒドロキシエチル-4-[(1-メチル-4-インドリル) オキシ] ピペリジン (50 mg, 0.182 mM) を乾燥ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、この溶液にアルゴン雰囲気下室温で60%油性水素化ナトリウム (11 mg, 0.273 mM) を加え1時間撈拌した。次いでこれに4-メトキシベンジルクロリド (30 μl, 0.218 mM) を加えてさらに5時間撈拌した。反応終了後水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製し、無色油状物 (63 mg, 88%) を得た。さらにこれをメタノールに溶解しフマル酸 (18 mg, 0.160 mM) を加えて撈拌後溶媒を減圧留去し、残留物をジエチルエーテル中で撈拌洗浄することにより、4-[4-[ [2-[ (4-メトキシベンジル) オキシ] エチル] ピペリジノ] オキシ] -1-メチルインドール・フマル酸塩 (65 mg, 70%) を無色結晶として得た。

【0179】融点 119~121℃ 結晶多形

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.68~1.82 (2H, m), 1.93~2.05 (2H, m), 2.45~2.58 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=5.50 Hz), 2.80~

2.93 (2H, m), 3.56 (2H, t,  $J=5.50$  Hz), 3.74 (6H, s), 4.41 (2H, s), 4.46~4.57 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=3.05$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J=7.32$  Hz), 6.60 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=7.94$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=7.94, 7.32$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=3.05$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.55$  Hz)。

【0180】(実施例41) N-[2-[4-[ (7-ベンゾフラニル) オキシ] ピペリジノ] エチル] フタルイミド塩酸塩 (673mg, 1.49mM) を脱塩した後、酢酸 (20ml) に溶解し、この溶液に20%水酸化パラジウム-炭素 (250mg) を加えて水素雰囲気下室温で5.5時間攪拌した。不溶物を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製することにより、N-[2-[4-[ (7-(2,3-ジヒドロベンゾフラニル) オキシ] ピペリジノ] エチル] フタルイミド (140mg, 24%) を無色油状物として得た。

【0181】質量分析値 ( $m/z$ ): 393 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)  
 $\delta$ : 1.40~2.14 (4H, m), 2.14~2.50 (2H, m), 2.50~3.04 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=6.62$  Hz), 3.18 (2H, t,  $J=8.73$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J=6.62$  Hz), 4.14~4.43 (1H, m), 4.56 (2H, t,  $J=8.73$  Hz), 6.66~6.97 (3H, m), 7.56~8.00 (4H, m)

実施例41と同様にして以下の実施例42の化合物を得た。

【0182】(実施例42)

N-[2-[4-[ (4-(2,3-ジヒドロベンゾフラニル) オキシ] ピペリジノ] エチル] フタルイミド

質量分析値 ( $m/z$ ): 393 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)  
 $\delta$ : 1.47~2.16 (4H, m), 2.20~2.96 (4H, m), 2.65 (2H, t,  $J=6.66$  Hz), 3.12 (2H, t,  $J=8.82$  Hz), 3.83 (2H, t,  $J=6.66$  Hz), 4.17~4.48 (1H, m), 4.55 (2H, t,  $J=8.82$  Hz), 6.37 (1H, d,  $J=8.19$  Hz), 6.40 (1H, d,  $J=8.01$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=8.19, 8.01$  Hz), 7.65~8.04 (4H, m)。

【0183】(実施例43) 4-[ [ (7-フルオロ-

4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジノ] エチル] フタルイミドをアセトン40mlに溶かし、この溶液に4-ブromo酪酸エチル1.4mlと炭酸カリウム1.5gを加えた。これを20時間加熱還流した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮した後、エタノール20mlに溶かし、この溶液にKOH水溶液 (KOH4g,  $H_2O$ 4ml) を加えた。1時間攪拌した後、1N塩酸を加えpH5位に調節した後、クロロホルムを加え抽出を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮を行い、4-[4-[ [ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジノ] 酪酸を2.2g得た。

【0184】4-[4-[ [ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジノ] 酪酸600mgに塩化チオニル10mlを加え50℃で3時間攪拌した。これを減圧下濃縮した後、THF30mlに溶かし、4-アミノピリジン250mgと水素化ナトリウム180mgを加えた。加熱還流を20時間行った後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えこの溶液からクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮を行った後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。得られたオイルをエーテルに溶かしこれに攪拌しながら4N塩酸-酢酸エチル溶液を加えた。析出してきた塩を濾過することにより、4-[4-[ [ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジノ] -N-(4-ピリジニル) ブチラミド・2塩酸塩160mgを得た。

【0185】融点 228~231℃

核磁気共鳴スペクトル ( $DMSO-d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.75 (2H, t,  $J=12.0$  Hz), 1.92~2.10 (7H, m), 2.68 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.82 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.95~3.26 (4H, m), 3.51~3.53 (2H, m), 3.84 (2H, d,  $J=5.5$  Hz), 6.76 (1H, dd,  $J=3.5, 8.5$  Hz), 6.89 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 8.18 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 8.70 (2H, d,  $J=7.5$  Hz)

実施例43と同様にして以下の実施例44~59の化合物を得た。

【0186】(実施例44)

3-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ] -N-シクロヘキシルプロピオンアミド・塩酸塩

融点 193~195℃

核磁気共鳴スペクトル ( $DMSO-d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.03~1.30 (4H, m), 1.53~1.56 (2H, m), 1.67~1.74 (4H, m),

1. 89~2. 17 (6H, m), 2. 63~2. 67 (2H, m), 2. 80 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 2. 86~2. 99 (2H, m), 3. 02~3. 11 (2H, m), 3. 25~3. 54 (6H, m), 4. 40~4. 43 (0. 5H, m), 4. 68 (0. 5H, br), 6. 83~6. 93 (2H, m)。

【0187】(実施例45)

4-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-シクロヘキシルブチラミド・塩酸塩

融点 209~211℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 03~1. 30 (4H, m), 1. 53~1. 57 (2H, m), 1. 66~1. 74 (4H, m), 1. 89~2. 19 (8H, m), 2. 81 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 2. 86~2. 90 (3H, m), 2. 91~3. 06 (4H, m), 3. 34~3. 39 (3H, m), 3. 48~3. 53 (2H, m), 4. 41~4. 46 (0. 5H, m), 4. 69 (0. 5H, br), 6. 84~6. 93 (2H, m)。

【0188】(実施例46)

4-[4-[ [ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジノ]-N-(3-ピリジニル) ブチラミド・2塩酸塩

融点 187~189℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 75 (2H, t,  $J=12.0$  Hz), 1. 93~2. 10 (7H, m), 2. 60 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2. 82 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2. 88 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2. 93~3. 26 (4H, m), 3. 52 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 3. 84 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 6. 76 (1H, dd,  $J=3.5, 8.5$  Hz), 6. 89 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7. 94 (1H, dd,  $J=7.5, 7.5$  Hz), 8. 58 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 9. 23 (1H, s)。

【0189】(実施例47)

4-[4-[ [ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジノ]-N-(2-ピリジニル) ブチラミド・2塩酸塩

融点 133~142℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 78 (2H, t,  $J=12.0$  Hz), 1. 92~2. 12 (7H, m), 2. 63 (2H, t,  $J=$

7.5 Hz), 2. 83 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2. 88 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2. 95~3. 28 (4H, m), 3. 51 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 3. 84 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 6. 76 (1H, dd,  $J=3.5, 8.5$  Hz), 6. 89 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7. 33 (1H, br), 8. 00 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 8. 11 (1H, br), 8. 39 (1H, d,  $J=3.6$  Hz)。

【0190】(実施例48)

4-[4-[ [ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジノ]-N-(4-ピリジニル) プロピオンアミド・2塩酸塩

融点 176~179℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 67~1. 74 (2H, m), 1. 91~2. 08 (5H, m), 2. 82 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2. 88 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3. 00~3. 02 (2H, m), 3. 20 (2H, t,  $J=6$  Hz), 3. 38 (2H, br), 3. 51 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 4. 01 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 6. 76 (1H, dd,  $J=3.5, 8.5$  Hz), 6. 89 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 8. 16 (1. 5H, d,  $J=6$  Hz), 8. 37 (0. 5H, d,  $J=6$  Hz), 8. 72 (1. 5H, d,  $J=6$  Hz), 8. 83 (0. 5H, d,  $J=6$  Hz)。

【0191】(実施例49)

4-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(4-ピリジニル) ブチラミド・2塩酸塩

融点 224~228℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 2. 00~2. 09 (6H, m), 2. 17~2. 25 (2H, m), 2. 69 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2. 80~2. 92 (4H, m), 3. 08~3. 15 (4H, m), 3. 40 (2H, d,  $J=9.6$  Hz), 3. 53 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 4. 46 (0. 5H, br), 4. 70 (0. 5H, br), 6. 87 (1H, dd,  $J=3.5, 8.5$  Hz), 6. 91 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 8. 12 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 8. 70 (2H, d,  $J=4.8$  Hz)。

【0192】(実施例50)

4-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(4-アミノ-5-ピリミジニル) ブチラミド・2塩酸塩

融点 226~227℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.94~2.08 (6H, m), 2.18 (2H, br), 2.66 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.80~2.92 (4H, m), 3.06~3.17 (4H, m), 3.38~3.54 (2H, m), 4.44 (0.5H, br), 4.70 (0.5H, br), 4.70 (0.5H, br), 6.86 (1H, dd,  $J=3.5, 8.5$  Hz), 6.91 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 8.61 (1H, s), 8.75 (2H, s)。

【0193】(実施例51)

4-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(4-アミノ-5-ピリミジニル) プロピオンアミド・2塩酸塩

融点 212~216℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 2.02~2.08 (4H, m), 2.19~2.22 (2H, m), 2.80~2.93 (4H, m), 3.15~3.16 (4H, m), 3.37~3.50 (4H, m), 4.47 (0.5H, br), 4.70 (0.5H, br), 6.87 (1H, dd,  $J=3.5, 8.5$  Hz), 6.90 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 8.64 (1H, s), 8.70~8.72 (2H, m)。

【0194】(実施例52)

4-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(2-クロロ-3-ピリジル) プロピオンアミド・塩酸塩

融点 69~72℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.95~2.07 (4H, m), 2.17~2.22 (2H, m), 2.80~2.92 (4H, m), 3.08~3.15 (4H, m), 3.37~3.51 (4H, m), 4.45 (0.5H, br), 4.70 (0.5H, br), 6.86 (1H, dd,  $J=3.5, 8.5$  Hz), 6.91 (1H, dd,  $J=8.5, 8.5$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=6.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=6.4$  Hz)。

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F·HCl·0.2H<sub>2</sub>Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	59.42	6.27	13.20	8.35	4.48
実験値	59.50	6.21	13.16	8.59	4.61

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.85~2.26 (6H, m), 2.76~2.95 (4H, m), 3.03~3.23 (4H, m), 3.27~3.56 (4H, m), 4.39~4.51

z), 8.23 (1H, d,  $J=2.4$  Hz)。

【0195】(実施例53)

3-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(3-ピリジル) プロピオンアミド・2塩酸塩

融点 180~182℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.87~2.11 (4H, m), 2.11~2.24 (2H, m), 2.76~2.95 (4H, m), 3.01~3.19 (4H, m), 3.32~3.57 (4H, m), 4.39~4.50 (0.4H, m), 4.70 (0.6H, brs), 6.85 (1H, dd,  $J=8.55, 4.28$  Hz), 6.91 (1H, dd,  $J=9.15, 8.55$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=8.55, 4.88$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J=8.55$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J=4.88$  Hz), 9.13 (1H, s), 10.96~11.10 (1H, br), 11.46 (1H, s)。

【0196】(実施例54)

3-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(4-ピリジル) プロピオンアミド・2塩酸塩

融点 181~183℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.87~2.11 (4H, m), 2.11~2.26 (2H, m), 2.75~2.95 (3H, m), 3.03~3.23 (3H, m), 3.26~3.61 (6H, m), 4.40~4.50 (0.4H, m), 4.67 (0.6H, brs), 6.82~6.93 (2H, m), 8.12 (2H, d,  $J=6.72$  Hz), 8.70 (2H, d,  $J=6.72$  Hz), 10.92~11.13 (1H, br), 12.09 (1H, s)。

【0197】(実施例55)

3-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(2-ピリミジル) プロピオンアミド・塩酸塩

融点 >200℃ 無色結晶

(0.5H, m), 4.70 (0.5H, brs), 6.82~6.96 (2H, m), 7.21 (1H, t,  $J=4.88$  Hz), 8.67 (2H, d,  $J=4.88$  Hz), 10.60~10.77 (1H, br), 10.84 (1H, s)。



## 【0198】(実施例56)

3-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(4-ピリジル) プロピオンアミド・2塩酸塩

融点 146~148℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.82~2.11 (4H, m), 2.11~2.25 (2H, m), 2.75~2.98 (4H, m), 2.98~3.17 (4H, m), 3.25~3.57 (4H, m), 4.38~4.49 (0.4H, m), 4.70 (0.6H, brs), 6.80~6.94 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=6.10 Hz), 8.72 (1H, d, J=6.10 Hz), 8.97 (1H, s), 10.85~11.00 (1H, br), 11.34 (1H, s).

## 【0199】(実施例57)

3-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(2-メトキシ-5-ピリジル) プロピオンアミド・フマル酸塩

融点 115~117℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.64~1.77 (2H, m), 1.88~2.00 (2H, m), 2.00~2.11 (2H, m), 2.45~2.62 (3H, m), 2.56 (2H, t, J=7.33 Hz), 2.70~2.95 (5H, m), 2.87 (2H, t, J=7.33 Hz), 3.81 (3H, s), 4.32~4.42 (1H, m), 6.61 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=8.54 Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.55, 3.66 Hz), 6.87 (1H, dd, J=8.55, 8.55 Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.55, 3.05 Hz), 8.33 (1H, d, J=3.05 Hz), 10.11 (1H, s).

## 【0200】(実施例58)

3-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピペリジノ]-N-(3-ピリジル) プロピオンアミド・2塩酸塩

融点 114~116℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.63~1.78 (2H, m), 1.90~2.12 (3H, m), 2.05 (2H, t, J=7.32 Hz), 2.82 (2H, t, J=7.33 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.33 Hz), 2.92~3.10 (2H, m), 3.09 (2H, t, J=7.32 Hz), 3.31~3.42 (2H, m), 3.4

2~3.57 (2H, m), 3.84 (2H, d, J=6.11 Hz), 6.76 (1H, dd, J=8.55, 3.66 Hz), 6.89 (1H, dd, J=9.16, 8.55 Hz), 7.87 (1H, dd, J=7.93, 5.49 Hz), 8.48 (1H, d, J=7.93 Hz), 8.55 (1H, d, J=5.49 Hz), 9.14 (1H, s), 10.54~10.70 (1H, br), 11.53 (1H, s).

## 【0201】(実施例59)

4-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(3-ピリジル) ブチルアミド・2塩酸塩

融点 104~106℃ 無色結晶

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.84~2.25 (8H, m), 2.45~2.60 (2H, m), 2.76~2.95 (4H, m), 2.99~3.24 (4H, m), 3.35~3.46 (1H, m), 3.50~3.60 (1H, m), 4.39~4.49 (0.5H, m), 4.70 (0.7H, brs), 6.86 (1H, dd, J=8.30, 4.39 Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.79, 8.30 Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.81, 4.89 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.81 Hz), 8.46 (1H, d, J=4.89 Hz), 9.04 (1H, s), 10.30~10.48 (1H, br), 10.91 (1H, brs).

【0202】(実施例60) 3-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-(3-ピリジル) プロピオンアミド(383mg, 1.0mM)を乾燥ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下室温で60%油性水素化ナトリウム(44mg, 1.1mM)を加えて30分間攪拌した。次いでこれにヨウ化メチル(68μl, 1.1mM)を加えてさらに1時間攪拌した。反応終了後水を加えて酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:35%アンモニア水=20:1:0.1)で精製し、黄色油状物(200mg, 50%)を得た。さらにこれをメタノールに溶解しフマル酸(58mg, 0.50mM)を加えて攪拌後溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル中で攪拌洗浄することにより、3-[4-[ (7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] ピペリジノ]-N-メチル-N-(3-ピリジル) プロピオンアミド・フマル酸塩(164mg)を無色結晶として得た。

【0203】融点 70~80℃ アモルファス

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 1.1H<sub>2</sub>Oとして)

C(%) H(%) N(%) F(%)

理論値 60.80 6.46 7.88 3.56

実験値 60.76 6.32 7.90 3.00

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.60~1.85 (2H, br), 1.85~2.00 (2H, br), 2.00~2.15 (2H, m), 2.25~2.50 (1H, br), 2.50~2.70 (1H, br), 2.70~3.12 (10H, m), 3.21 (3H, brs), 4.40 (1H, brs), 6.60 (2H, s), 6.74~6.84 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J=8.5, 8.54Hz), 7.51 (1H, brs), 7.84 (1H, brs), 8.57 (1H, brs), 8.61 (1H, s)。

【0204】(実施例61) 4-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]-N-(4-アミノ-5-ピリミジニル)ブチラミド390mgをポリリン酸5mlに溶かし、これを100℃で18時間攪拌した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮を行った後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。得られたオイルをメタノールに溶かし、この溶液に攪拌しながら4N塩酸-酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を減圧下濃縮を行った後、イソプロパノールより再結晶することにより、8-[3-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]プロピル]プリン・2塩酸塩260mgを得た。

【0205】融点 179~182℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

準)

δ: 2.04~2.08 (4H, m), 2.18~2.38 (4H, m), 2.80~2.92 (4H, m), 3.09~3.26 (6H, m), 3.41 (1H, br), 3.53 (1H, br), 4.47 (0.5H, br), 4.71 (0.5H, br), 6.85~6.92 (2H, m), 9.18 (1H, s), 9.39 (1H, s)

実施例61と同様にして以下の実施例62の化合物を得た。

【0206】(実施例62)

8-[2-[4-[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]ピペリジノ]エチル]プリン・2塩酸塩

融点 171~173℃

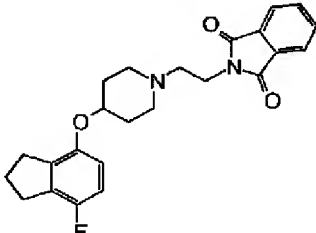
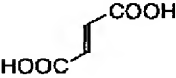
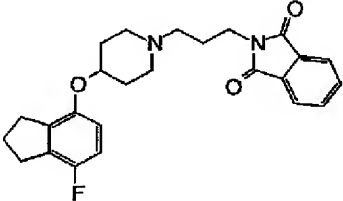
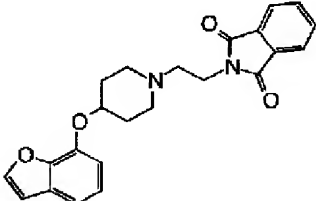
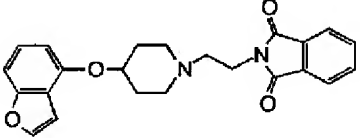
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.05~2.08 (4H, m), 2.23 (2H, br), 2.87~2.90 (4H, m), 3.12 (2H, br), 3.48~3.71 (6H, m), 4.49 (0.5H, br), 4.71 (0.5H, br), 6.88 (1H, dd, J=3.5, 8.5Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 9.11 (1H, s), 9.31 (2H, s)。

【0207】以下、表1~16に、実施例1~62により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

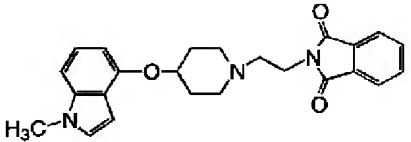
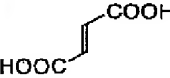
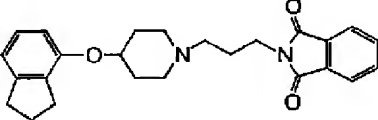
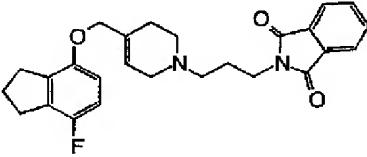
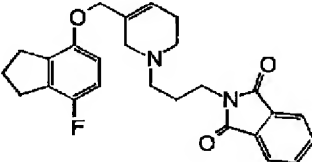
【0208】

【表1】

実施例	化学構造式	塩
1		
2		HCl
3		HCl
4		HCl

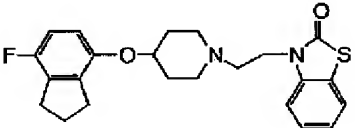
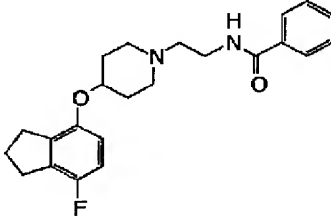
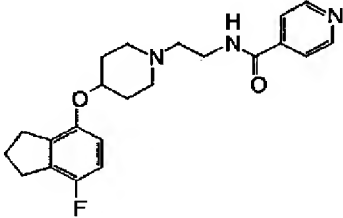
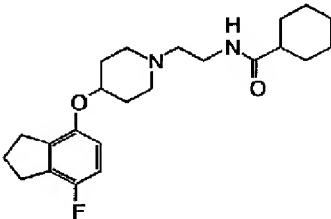
【0209】

【表2】

実施例	化学構造式	塩
5		
6		HCl
7		HCl
8		HCl

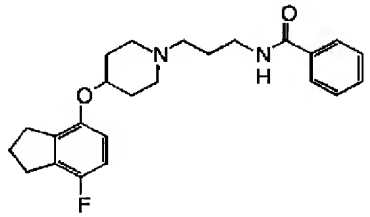
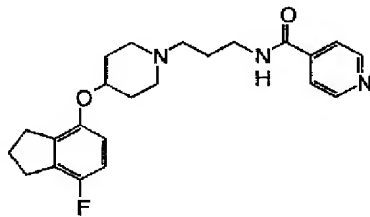
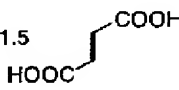
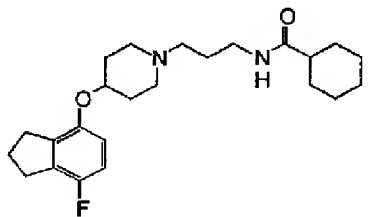
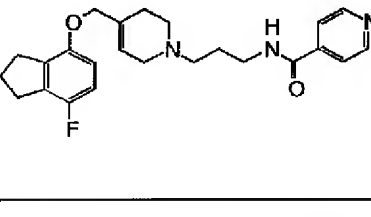
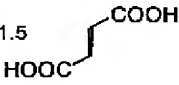
【0210】

【表3】

実施例	化学構造式	塩
9		—
10		HCl
11		1.5 HOOC-CH=CH-COOH
12		HCl

【0211】

【表4】

実施例	化学構造式	塩
13		HCl
14		1.5 
15		HCl
16		1.5 

【0212】

【表5】

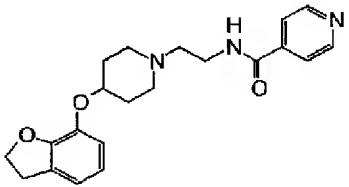
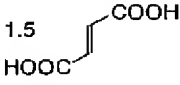
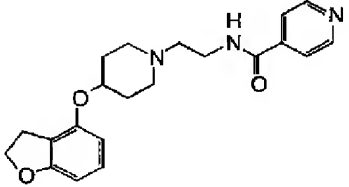
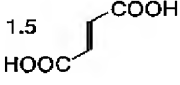
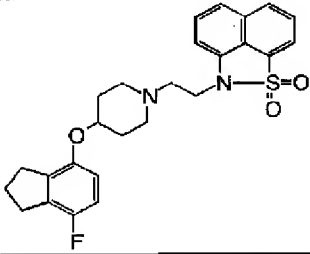
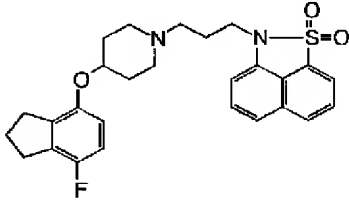


実施例	化学構造式	塩
21		
22		
23		
24		

【0214】

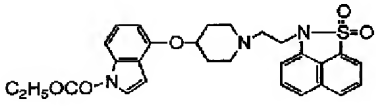
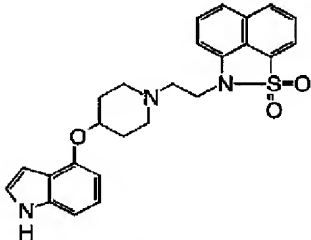
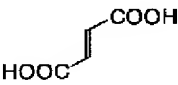
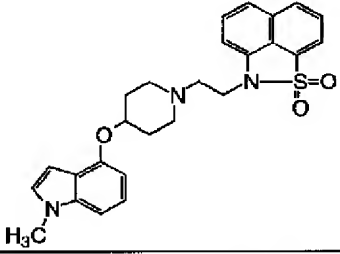
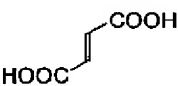
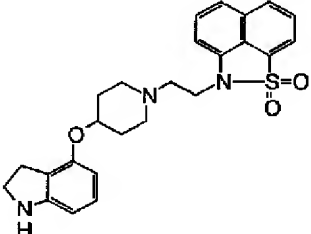
【表7】



実施例	化学構造式	塩
25		1.5 
26		1.5 
27		HCl
28		HCl

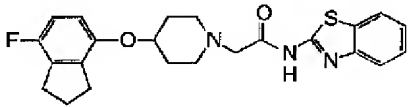
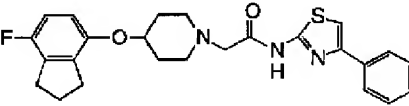
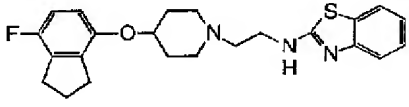
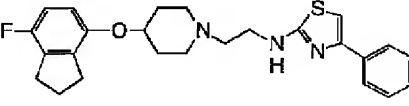
【0215】

【表8】

実施例	化学構造式	塩
29	 <chem>CCOC(=O)c1c[nH]c2ccccc12Oc3ccccc3N3CCN(CCN3S(=O)(=O)c4cccc5ccccc45)c6ccccc6</chem>	—
30	 <chem>O=C(O)/C=C/C(=O)Oc1c[nH]c2ccccc12Oc3ccccc3N4CCN(CCN4S(=O)(=O)c5cccc6ccccc56)c7ccccc7</chem>	 <chem>OC(=O)/C=C/C(=O)O</chem>
31	 <chem>CC1=Cc2ccccc2N1Oc3ccccc3N4CCN(CCN4S(=O)(=O)c5cccc6ccccc56)c7ccccc7</chem>	 <chem>OC(=O)/C=C/C(=O)O</chem>
32	 <chem>CN1Cc2ccccc2O1Cc3ccccc3N4CCN(CCN4S(=O)(=O)c5cccc6ccccc56)c7ccccc7</chem>	2HCl

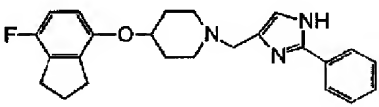
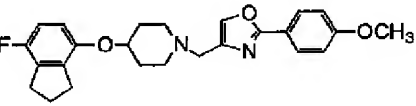
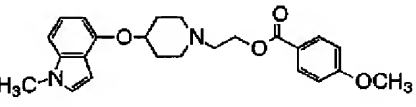
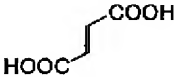
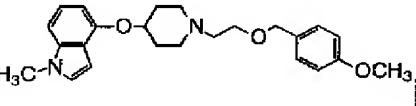
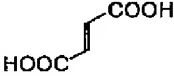
【0216】

【表9】

実施例	化学構造式	塩
33		HCl
34		2HCl
35		2HCl
36		2HCl

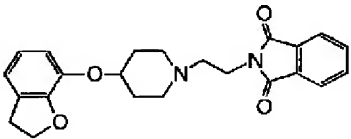
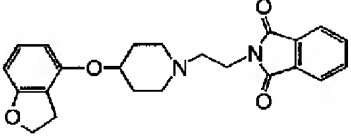
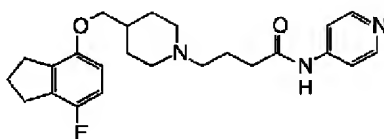
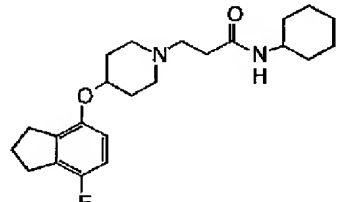
【0217】

【表10】

実施例	化 学 構 造 式	塩
37		2HCl
38		2HCl
39		
40		

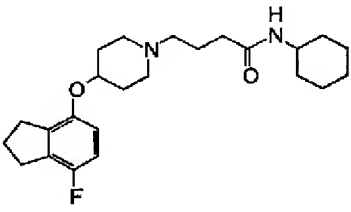
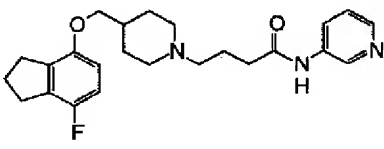
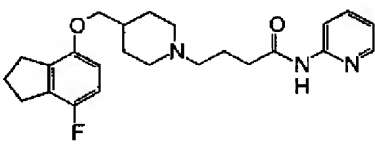
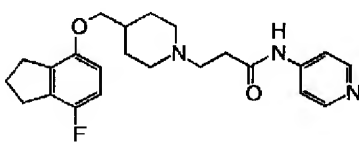
【 0 2 1 8 】

【 表 1 1 】

実施例	化学構造式	塩
41		—
42		—
43		2HCl
44		HCl

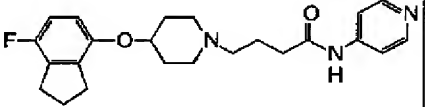
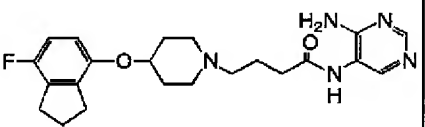
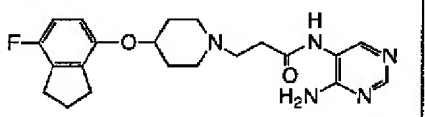
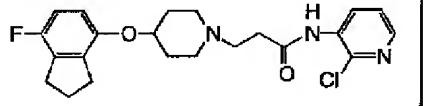
【0219】

【表12】

実施例	化学構造式	塩
45		HCl
46		2HCl
47		2HCl
48		2HCl

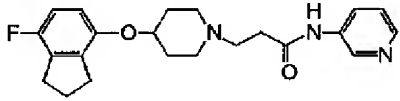
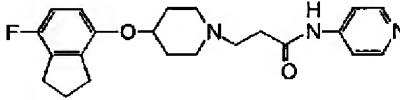
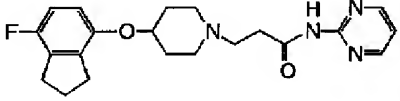
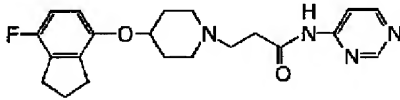
【0220】

【表13】

実施例	化学構造式	塩
49		2HCl
50		2HCl
51		2HCl
52		HCl

【 0 2 2 1 】

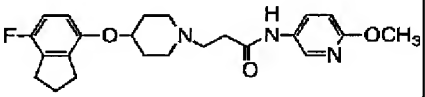
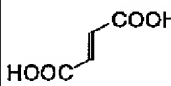
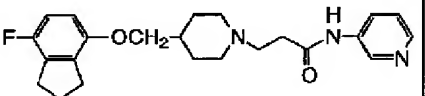
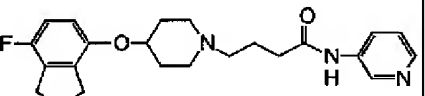
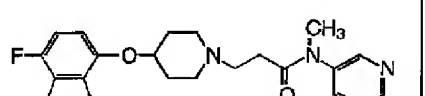
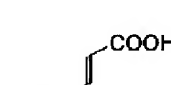
【表14】

実施例	化学構造式	塩
53		2HCl
54		2HCl
55		HCl
56		2HCl

【0222】

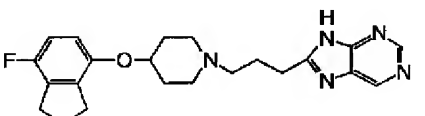
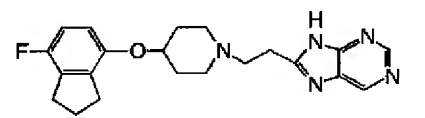
【表15】



実施例	化学構造式	塩
57		
58		2HCl
59		2HCl
60		

【0223】

【表16】

実施例	化学構造式	塩
61		2HCl
62		2HCl

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/445	A A N		A 6 1 K 31/445	A A N
31/52	A A H		31/52	A A H
C 0 7 D 401/06	2 0 9		C 0 7 D 401/06	2 0 9
	2 3 3			2 3 3
401/12	2 0 9		401/12	2 0 9
	2 1 1			2 1 1
	2 3 9			2 3 9
401/14	2 0 9		401/14	2 0 9
405/14	2 0 9		405/14	2 0 9
	2 1 1			2 1 1
413/06	2 1 1		413/06	2 1 1
417/06	2 1 1		417/06	2 1 1
417/12	2 1 1		417/12	2 1 1
417/14	2 0 9		417/14	2 0 9
473/00			473/00	
/(C 0 7 D 401/12				
211:46				
213:56)				
(C 0 7 D 401/12				
209:08				
211:40)				
(C 0 7 D 401/14				
209:08				
211:40				
213:56)				
(C 0 7 D 405/14				
211:40				
213:56				
307:78)				
(C 0 7 D 417/06				
211:40				
277:68)				
(C 0 7 D 417/06				
211:40				
277:84)				

(72)発明者 矢次 真一  
茨城県土浦市上高津新町8-10 サンライ  
ズワカバ302号

(72)発明者 山口 時男  
埼玉県浦和市領家6-16-3 シティコア  
402号

**CONDENSED BENZENE RING DERIVATIVE OR ITS SALT**

**Patent number:** JP9040646  
**Publication date:** 1997-02-10  
**Inventor:** FUJII MITSUO; HAYASHIBE SATOSHI;  
TSUKAMOTO SHINICHI; YATSUGI  
SHINICHI; YAMAGUCHI TOKIO  
**Applicant:** YAMANOUCHI PHARMA CO LTD  
**Classification:**  
**- International:** C07D473/00; A61K31/44; A61K31/4427;  
A61K31/443; A61K31/445; A61K31/451;  
A61K31/52; A61P25/04; A61P25/18;  
A61P25/20; A61P25/24; A61P25/26;  
A61P25/28; A61P43/00; C07D211/40;  
C07D401/06; C07D401/12; C07D401/14;  
C07D405/14; C07D413/06; C07D417/06;  
C07D417/12; C07D417/14; C07D473/00;  
A61K31/44; A61K31/4427; A61K31/445;  
A61K31/451; A61K31/519; A61P25/00;  
A61P43/00; C07D211/00; C07D401/00;  
C07D405/00; C07D413/00; C07D417/00;  
(IPC1-7): C07D211/40; A61K31/44;  
A61K31/445; A61K31/52; C07D401/06;  
C07D401/12; C07D401/14; C07D405/14;  
C07D413/06; C07D417/06; C07D417/12;  
C07D417/14; C07D473/00; C07D211/46;  
C07D213/56; C07D401/12; C07D209/08;  
C07D211/40; C07D401/12; C07D209/08;  
C07D211/40; C07D213/56; C07D401/14;  
C07D211/40; C07D213/56; C07D307/78;  
C07D405/14; C07D211/40; C07D277/68;  
C07D417/06; C07D211/40; C07D277/84;  
C07D417/06  
**- european:**  
**Application number:** JP19950191880 19950727  
**Priority number(s):** JP19950191880 19950727

Report a data error here

**Abstract of JP9040646**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject compound useful as a therapeutic agent which prevents highly selectively re-uptake of serotonin, has selective antagonism against serotonin receptors and little harmful side effect on depressive state, psychosomatic disease, autonomic imbalance, etc. **SOLUTION:** This compound is a condensed benzene ring derivative of formula I ( $R<1>$  is H or a halogen; X is  $CH_2$ , O, etc.; dotted line is a single or double bond; (n) is 0, 1 or 2; (m) is an integer of 1-6; A is a bond, OCO,  $OCH_2$ , O, etc.; ring B is an aryl ring; 4- to 8-membered cycloalkyl, 4- to 8-membered heterocycle having 1 to 2 heteroatom(s) out of O, N, S;  $R<2>$  to  $R<4>$  are H, oxo, amino, a lower alkoxy, etc.) or its salt, e.g. a compound of formula II. The compound of formula I is obtained, for example, by reaction of a cyclic amine of formula III with an alkyltosylate or alkylmethyleate of formula IV ( $L<1>$  is tosyl, methyl, etc.) in the presence of a base.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide